FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

82

ANNEE 1967

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

René NATAF

Né le 7 juillet 1939 à Sousse (Tunisie)

Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CHIMIOTHERAPIE CARCINOLYTIQUE INTENSIVE PAR VOIE INTRA ARTERIELLE ASSOCIEE AUX GREFFES AUTOLOGUES DE MOELLE OSSEUSE.

(A propos du cancer du sein localement dépassé)

Président : M. REDON, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967 # THÈSE N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

René NATAF

Né le 7 juillet 1939 à Sousse (Tunisie)

Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CHIMIOTHERAPIE CARCINOLYTIQUE INTENSIVE PAR VOIE INTRA ARTERIELLE ASSOCIEE AUX GREFFES AUTOLOGUES DE MOELLE OSSEUSE.

(A propos du cancer du sein localement dépassé)

Président : M. REDON, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYSOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Maître, le Professeur H. REDON

Professeur de Cancérologie Chirurgicale

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il accepte le témoignage de ma gratitude.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546604_0073

Au Professeur Agrégé M. DUPAS

Qui m'a inspiré le sujet de
cette thèse.

A Messieurs les Professeurs Agrégés MATHE
CATTAN
AMIEL
SCHAZENBERG

Qui m'ont permis d'utiliser
le fruit de leur expérience.

A mes Maîtres des Hôpitaux de Paris :

Monsieur le Professeur BAUMAN

Monsieur le Docteur MORIN

Monsieur le Docteur Sylvain BLONDIN

Monsieur le Professeur REDON

Monsieur le Professeur FEVRE

Monsieur le Docteur LACOUR

Monsieur le Professeur ABOULKER

Monsieur le Docteur CALVET

Mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Docteur CALVET

Monsieur le Docteur BROCARD

Monsieur le Docteur RUBENS-DUVAL

A mes Amis de l'Internat

Jaky KAMOUN

Pierre TOURAINE

Gérard GRENIER

Bertrand LOGEDEC

Gérald CHABANEIX

A tous mes collègues.

A tous les miens.

HISTORIQUE

Les cancers avancés du sein ayant dépassé localement les possibilités chirurgicales, représentent un problème fréquent.

Devant ces malades souvent jeunes, les thérapeutiques appliquées ont longtemps été purement antalgiques, puis hormonales et radiothérapiques.

La castration, la prescription d'une hormonothérapie male, l'hypophysectomie, associés ou non à la radiothérapie furent longtemps les seules solutions, et les résultats en sont décevants, les durées de survie négligeables.

L'utilisation de produits carcinolytiques fut un grand espoir; leur utilisation par voie générale, intra-veineuse est souvent nette sur la tumeur, voire spectaculaire, mais la distribution du produit est loin d'être élective, et la destruction des cellules cancéreuses s'accompagne d'une atteinte des cellules saines du fait de la grande toxicité des produits et de sa diffusion générale, ainsi on balance entre deux possibilités :

- utilisation de doses efficaces mais quasi-léthales
- utilisation de doses supportées mais inefficaces.

L'idée d'utiliser une voie artérielle, par le vaisseau nouricier de la région tumorale revient à Klopp qui le premier en 1950 catéthérise, l'artère nourricière d'une tumeur, et y injecte une moutarde à l'azote; cette injection est unique et massive (SINGLE SHOOT) mais :

- la région tumorale est insuffisamment irriguée, le résultat est décevant,

- les fuites dans la circulation générale sont très importantes et le retentissement sur les cellules saines est catastrophique.

CREECH voulut éviter ce passage dans l'économie en récupérant le sang qui venait d'irriguer la région tumorale, il mit au point une pompe de circulation extra corporelle excluant le territoire, évitant ainsi au maximum les fuites et améliorant l'imprégnation locale.

Cette technique ne fut appliquée avec efficacité qu'au niveau des membres, récemment encore (DEVIN) des résultats très encourageants sont obtenus pour les tumeurs osseuses ou des parties molles des membres.

L'utilisation de la circulation extracorporelle n'est pas applicable pour des tumeurs abdominales, pelviennes, céphaliques ou du sein.

En 1959 SULLIVAN reprend l'idée de KLOPP avec des modifications fondamentales

- Infusion fractionnée de drogue carcinolytique dans une perfusion intra artérielle continue et prolongée.

- SULLIVAN abandonne l'idée d'une exclusion territoriale, mais cherche à protéger les cellules saines de l'aggressivité de la drogue par un antidote administré par voie générale : le carcinolytique qu'il utilise est un antimétabolite et l'antidote est le métabolite de ce produit méthotrexate et acide folinique.

Il obtient ainsi :

- une imprégnation tumorale plus grande et plus élective
- une protection générale valable, à la condition toutefois d'utiliser des doses d'antimétabolite et de son métabolite suffisantes et proportionnées entre elles; environ 24 mg d'acide folinique pour 1000 mg de méthtrexate.

Cette méthode très intéressante a été utilisée avec des résultats encourageants par de nombreux auteurs : SULLIVAN, MILLER et SYNES; RICHARD et CACHIN; GREENHOUSSE, NEUBUERGER et BOWERMAN; LACHAPELE, LAGARDE, HUGUE et CHAUVERGNE; DUFF.

La vascularisation du sein n'étant pas terminale, mais provenant de plusieurs branches d'un gros tronc artériel, l'utilisation de la voie loco-régionale devait poser de difficiles problèmes tactiques.

BYRON, en 1961, pense à utiliser l'artère mammaire interne : il l'aborde par voie latéro-sternale, pratique une ligature première des veines, intube l'artère et injecte le produit en single shoot. Cet acte précède immédiatement la mastectomie. Il s'agit de malades présentant des cancers à un stade avancé, certe mais techniquement opérables, et le single shoot a pour but d'éviter la dissémination per opératoire de cellules malignes.

Dans le même esprit, l'artère mammaire externe est abordée avec ligature première des veines, injection de métothrexate, et mastectomie immédiate (J.C.PATEL).

L'utilisation de l'artère mammaire interne est pronée par WATKIN et SULLIVAN qui empruntent la voie de la cervicale transverse, alors que DARGENT préfère la voie de la thyroïdienne inférieure.

C'est vers cette solution que nous nous sommes orienté.

Les drogues carcinolytiques les plus multiples ont été employées; parmi celles-ci le méthotrexate domine, associé à son antidote l'acide folinique.

La 5 fluoro uracile est certainement d'une très grande efficacité, son aggressivité vis-à-vis des cellules néoplasiques a été largement démontrée par beaucoup d'auteurs : HELSPER J.T. et DE MOSS E.U.; JOHNSON R.O., KISKER W.A. et CURRERI H.R., CRESSY et SCHELL.

Tous ces auteurs se sont heurtés à la grande toxicité générale (en particulier médullaire) et à l'absence d'antidote de ce carcinolytique puissant; LACHAPELE LAGARDE, HUGUES et CHAUVAGNE pratiquent des infusions continues de 5FU mais ils relaient le produit par le thioTEPA, beaucoup moins toxique dès qu'apparaissent les premiers signes d'imprégnation générale de la 5FU; malgré ces précautions de graves accidents surviennent.

Nous avons essayé sur les malades que nous présentons l'emploie de doses importantes, continues, et associées à d'autres carcinolytiques de 5 FU. Pour pallier à l'inconvénient majeur de la drogue : sa toxicité médullaire, nous avons pratiqué des auto-greffes de moëlle osseuse : prélèvement de moelle avant toute thérapeutique, conservation de celle-ci pendant le traitement, réinjection de la moëlle conservée à l'arrêt thérapeutique. Cet arrêt étant conditionné, dans les meilleures conditions, par des signes de toxicité médullaire graves.

OBSERVATIONS

THU... H. 30 ans.

Entrée le 3.4.1965
DCD le 8.10.1965
Cancer de sein droit
Tt: perfusion - greffe de moëlle.

Mademoiselle Th. Huguette entre dans le service du Professeur REDON le 2.4.1965, envoyée du service du Docteur MUSSET où elle avait accouché d'un enfant à terme de 7 mois.

Cette grossesse n'avait jamais été suivie et ce n'est que lors de l'accouchement que l'on découvre une tuméfaction du sein droit.

Au centre des tumeurs de l'Hôpital NECKER nous constatons, chez cette jeune femme amaigrie, sans antécédents notables, une tumeur du sein droit d'aspect impressionnant :

- le sein est pris en masse par une tuméfaction ligneuse, d'une dureté pierreuse, dépassant largement les limites de la glande.
- cette tumeur adhère considérablement sur les plans profonds ; la mobilisation est impossible.

La peau qui la recouvre est le siège d'une intense réaction inflammatoire, atteignant la ligne médiane, de plus il s'y associe une pigmentation noirâtre sur

le fond de laquelle se détache des nodules de perméation occupant toute la face antéro-latérale du thorax droit.

Le mamelon est rouge inflammatoire, douloureux

Le creux axillaire est entièrement occupé par un placard ganglionnaire diffus, adhérant, sans doute mixte.

Le creux sus claviculaire est cliniquement libre.

A gauche, le sein est légèrement induré, et l'on retrouve des ganglions axillaires; cependant, le sevrage est récent et nous pensons qu'il s'agit de ce côté d'un engorgement mammaire associé à une lymphangite; l'évolution devait confirmer ce point de vue.

L'interrogatoire obtient difficilement l'aveux que cette tumeur évoluait progressivement depuis une année, sans qu'il soit possible de savoir exactement la date de début.

Le diagnostic de cancer évolué du sein est cliniquement évident et l'on se refuse à pratiquer une biopsie, de peur de précipiter l'évolution du néoplasme.

Un examen clinique complet, des radiographies du squelette, un EEG montrent l'absence de métastases décelables.

Nous nous trouvons donc devant un cancer du sein considérablement évolué sur le plan loco-régional; théoriquement au-delà de nos possibilités chirurgicales et renddant illusoire un traitement radio ou cobolthérapique.

Nous décidons de pratiquer un traitement chimiothérapique par voie artérielle associé à une castration.

De façon à pouvoir utiliser de très importantes doses de carcinolytiques nous voulons pouvoir protéger la lignée leuco-érythrocitaire. Un prélèvement de moëlle sera pratiqué avant le traitement, concervé pendant, réinjecté quand le taux de leucocytes sera trop bas.

Cette auto-greffe nous met à l'abris des problèmes immunologiques et nous permettra peut être de traiter l'agranulocytose thérapeutique.

Les 3 interventions sont pratiquées dans une même séance le 11.5.1965 :

- prélèvement de 250 g de moëlle au trocard de Mallarmé dans le massif sacro-iliaque postérieur.

- ovariectomie

Des noyaux épiploïques sont pris lors de cette intervention pour des métastases; l'anatomo-pathologie de ces lésions montre qu'en fait il ne s'agit que de lipomes à capsule fibro-lamellaire.

Pose du catheter

Cervicotomie transverse basse, isolement du tronc thyro bi cervico acapulaire et de l'artère mammaire interne.

Mise en place d'un catheter de polythenepar la cervicale transverse jusque dans la sous-clavière en amont de la mammaire interne.

Par ce tube on installe une perfusion dont le débit est réglé par un appareil de Jouvelet électrique.

Une artériographie par le catheter montre que celui-ci est bien en place.

Le traitement carcinolytique est immédiatement entrepris; le débit est réglé de telle façon que l'on ne dépasse pas un litre de perfusion de glucosé isotonique par 24 heures. La perfusion est continue.

Du 11.5.1965 au 9.6.1965 il est perfusé dans un glucosé iso associé à des antibiotiques et de l'héparine (10000 unités par 24 heures)

22,5 g de 5FU

5,2 g d'endoxan

ces drogues ont été administrées avec une moyenne quotidienne de :

100 à 200 mg d'endoxan

500 à 1250 mg de 5 fluoro uracile

L'évolution locale a été spectaculaire.

Moins de 8 jours après le début de la perfusion on assiste à une régression :

- les signes inflammatoires ont régressée les premiers
- les nodules de perméation cutanée et les excoriations disparaissent assez rapidement;
- la peau ne reprit pas une coloration normale, mais une pigmentation brune ocrée remplace le piqueté noirâtre, cette pigmentation était limitée de façon très nette à la partie supérieure de l'héni-thorax droit formant un rectangle aux côtés remarquablement précis; nous pensons que cette pigmentation est due au traitement, témoignant de l'efficacité de la distribution locale des produits.

En une douzaine de jours le tableau n'était plus comparable :

Diminution considérable du volume de la masse

Réapparition de rides cutanées

Affaissement du sein qui devient mobilisable sur les plans profonds

Le mamelon reprend un aspect normal.

Le creux axillaire se nettoie et les ganglions se mobilisent, perdent leur caractère adhérent, en fin de traitement on n'en palpera plus qu'un seul.

Le creux sus-claviculaire reste libre.

L'évolution biologique

Le retentissement du traitement sur la lignée leuco-érythrocytaire fut suivi par des NF quotidiennes.

La base de départ, le 11.5.1965 avant l'intervention montrait :

GR : 3 930 000

GB : 5 000

poly neutro : 82 % 84%
éosino : 2 %

lympho : 13 %

grand lympho : 3 %

Cette numération reste stable jusqu'au 25.5.I965

	GB	GR
Le 25 :	4 200	
le 28 :	2 800	
le 1.6.65 :	2 600	
le 4.6.65 :	1 800	
le 5.6.65 :	1 600	
le 8.6.65 :	600	3 300 000

Le 9.6.I965 le catheter est enlevé, le traitement carcinolytique n'est pas poursuivi par voie générale.

Le 11.6.I965 on pratique deux injections de la moëlle conservée par voie intra-veineuse.

Le 13.6.I965 la numération des GB est toujours à 800 et une troisième injection de moëlle est pratiquée.

A partir de cette date les NF témoignent d'une remontée de la lignée leucocytaire :

14/6/65	1 800 GB
17/6/65	1 600
18/6/65	2 400
19/6/65	4 800

Malheureusement le 22/6/65 un épisode occlusif nécessite une intervention sur laquelle nous reviendrons, et qui fausse l'étude de la numération du fait de l'apparition d'une hyperleucocytose à 13 000 GB (Ce fait montre cependant que la malade peut faire les frais d'une intervention et que sa lignée blanche répond normalement à ce stress.)

Cette hyperleucocytose aux environs de 15 000 GR persiste jusqu'au mois de juillet et à partir de cette date la numération des GB se stabilise à 8 000 GB; subissant ultérieurement des modifications toujours en rapport avec des épisodes intercurrents.

Le 7.7.1965 GR 3 580 000

GB 8 000

Poly	85 %
Lympho	10 %
Plasmocytes	1 %

Les plasmocytes ont d'ailleurs fait leur apparition dès les premières injections de moëlle;ils devaient disparaître à partir de ce mois de juillet.

Nous constatons donc que si la lignée rouge fut peu sensible au traitement, par contre la lignée blanche subit une dégradation considérable malgré le fait que le traitement ne fut à aucun moment pratiqué par voie générale.

Ainsi sur les plans

- local
- biologique,

l'association thérapeutique nous a donné entière satisfaction.

- fonte totale clinique du cancer (cette amélioration locale devait se poursuivre après l'arrêt thérapeutique et à aucun moment dans l'évolution ultérieure nous ne devions noter de reprise du processus tumoral).

- restauration ad integrum de la numération des blancs.

Sur le plan général

Par contre l'évolution fut loin d'être aussi favorable, et nous pensons que l'on peut accuser la thérapeutique, et surtout l'importance des doses administrées, car si nous avons pu traiter l'agranulocytose nous demeurâmes à peu près impuissant vis-à-vis des autres complications engendrées par le traitement.

Peut être une dose moins élevée nous aurait-elle permis de conserver à notre malade un état général valable, tout en réduisant assez son néoplasme pour qu'il puisse passer au stade chirurgical.

Parmi les complications générales nous pouvons distinguer :

De simples incidents

l'alopécie massive, globale, elle semble liée directement au passage dans l'économie de la 5FU; cependant après l'arrêt thérapeutique la repousse lente et progressive se fit jour.

La pigmentation cutanée est un phénomène local témoignant de l'imprégnation maxima à l'endroit choisi; elle fut peu gênante et régressive.

Plus graves furent quelques accidents neurologiques :

Ces accidents apparurent à trois reprises en coïncidence avec un débouchage du catheter; ils furent caractérisés par des crises convulsives généralisées sans signes de localisation nets.

Dès le premier accident nous pensâmes à une embolie gazeuse en provenance directe du tube : de fait la crise céda immédiatement à la mise en fort Tredelenburg, il ne persista aucune séquelle.

Les 2 autres accidents cédèrent de la même façon.

L'EEG montra cependant :

" un tracé présentant une asymétrie assez notable (hypo-activité droite) avec proportion plus élevée de rythmes lents de ce côté".

Nous avons alors évoqué la possibilité d'une mobilisation de thrombus, malgré l'héparinisation du sérum, l'injection de la carotide interne par le carcinolytique nous paraissant bien improbable. Mais nous n'eument plus à déplorer de tels phénomènes.

Les véritables complications qui devaient entraîner l'évolution fatale furent liées à une atteinte de l'état général et à des accidents digestifs.

L'état général

L'asthénie a été vite considérable

Dès le début du traitement, la malade présente une fatigue profonde associée à :

- une insomnie nocturne quasi-totale,
- un amaigrissement global avec refus de toute alimentation,
- perte totale du goût pour quelque activité que ce soit,

Cet état persiste après l'arrêt thérapeutique, cependant, malgré les épisidé sintercurrents digestifs sur lesquels nous reviendrons, une amélioration nette, étonnante, apparaît au début du mois d'août.

- reprise de la marche
- de l'appétit, l'alimentation redevient normale, la malade demande même des repas supplémentaires.
- reprise de poids
- des activités

Cet état n'a malheureusement duré qu'une quinzaine de jours.

A la fin du mois d'Août, les signes abdominaux reprennent pour se terminer par l'apparition d'une fistule du grêle qui emportera la malade le 8.10.1965.

Les complications digestives :

Vers le 20 Juin, des douleurs abdominales vives se font jour accompagnées de diarrhée.

Rapidement se constitue un tableau d'occlusion intestinale aigue avec météorisme douloureux, arrêt des gaz et vomissements.

Malgré l'aspiration digestive le tableau ne fait que s'accentuer. On décide d'intervenir aux vues de niveaux liquides radiologiques.

Le 22.6.1965

- médiane sus ombilicale
- libération de quelques adhérences
- on ne retrousse qu'une dilatation colique et un aspect oedémateux des mesos

- l'appendice semble inflammatoire et l'on pratique une ectomie.

Cet appendice présente une tumeur carcinoïde, sans rapport, semble-t-il, avec la tumeur mammaire; cette tumeur n'est pas influencée par le traitement carcinolytique agressif.

Il semble bien que cette pseudo occlusion sans substratum anatomique soit en rapport avec le traitement et qu'elle soit inaugurale de la série de troubles digestifs qui devaient conduire à la fistule du grêle.

En effet :

les douleurs abdominales,

les vomissements

les épisodes sub-occlusifs

se sont succédés et associés sans cesse après cette laparotomie blanche.

Le 22.9.1965 la paroi se désunit et apparaît la fistule du grêle.

La malade est alors cachectique, grabateire et semi comateuse; un traitement par instillation d'acide lactique suivant la technique de Trenollière est tenté mais le 8.10.1965 la malade meurt dans un état de cachexie profonde.

Notons que jusqu'à la fin aucune métastase ne s'est manifestée et que la tumeur du sein n'a pas repris son évolution.

AUTOPSIE :

Pratiquée 4 heures après la mort, le 9.10.1965, montre les faits suivants :

- pas de métastases hépatiques
- coeur-poumons : normaux
- on constate une tumeur du rein.

Le sein est prélevé : il paraît très plat et exempt de toutes tumeurs.

Il existe en outre une dilatation digestive en amont de la fistule située sur le grêle, au sein d'un abcès avec anse agglomérées.

Sont parvenus au laboratoire :

- le sein
- les ganglions axillaires
- le rein
- l'anse grèle avec fistule
- la rate
- des fragments de foie

L'intestin ne montre pas de lésions macroscopiques visibles.

Le rein est déformé par une volumineuse tumeur de 9 cm environ de diamètre insérée à la partie moyenne du rein, et a développement externe prédominant. La tumeur est très nécrosée. Il n'existe pas d'envahissement apparent du pédicule vasculaire rénal.

A distance de la tumeur, dans le même rein, il existe un agglomérat de petites cavités kystiques, occupant la moitié d'une pyramide et la corticale correspondante.

L'étude histologique montre les faits suivants :

La glande mammaire est remaniée en sa totalité par une importante sclérose. Cette sclérose est massive. Au sein de celle-ci, il persiste cependant des formations carcinomateuses indiscutables, remarquables par leurs monstruosités nucléaires.

Les ganglions axillaires communiqués sont massivement infiltrés par une prolifération tumorale de même type, a stroma scléreux, mais a composante épithéliale franchement prédominante.

Le rein présente plusieurs types de lésions d'abord un adéno carcinome papillaire, indiscutable, dont le centre est nécrosé mais dont la périphérie est bien vivante. Cet adénocarcinome n'est mutilé par aucune sclérose. Dans le parenchyme respecté on peut noter quelques signes de néphrite interstitielle chronique. Enfin, les formations kystiques agglomérées paraissent bien réaliser une malformation d'un calice, et leur aspect évoque celui d'un cystadénome rénal bénin.

La rate est le siège d'une importante périsplénite d'une part et d'autre part d'un infarctus cortical organisé et ancien. La pulpe blanche présente une hypoplasie certaine et les corpuscules de Malpighi sont atrophiques.

Les lésions intestinales consistent essentiellement en une péritonite plastique. L'autolyse de la muqueuse ne permet pas d'apprécier la taille des follicules clos.

Le foie est le siège d'importantes altérations de cytolyse, siégeant essentiellement dans les régions médio et périlobulaires. Ces lésions paraissent d'origine toxique. Aucune activité hématopoïétique n'a été constatée au niveau des cellules de Kupfer, de même qu'au niveau de la rate.

CONCLUSIONS

Mastite carcinomateuse aiguë incomplètement stérilisée par la chimiothérapie. Adénocarcinome papillaire rénal, peu modifié par la chimiothérapie. Infarctus splénique et aplasie lymphoïde de la rate. Cytoluse hépatique d'origine toxique.

P... Marie Elodie - 74 ans

Entrée le 28.7.1965

DCD le 2.9.1965

Cancer sein gauche

Tt : Perfusion-greffe.

Madame P. Marie Elodie, entre dans le service du Professeur REDON pour une tumeur du sein gauche en poussée inflammatoire.

Cette malade de 74 ans sans antécédents particuliers, a découvert en février 1965 une masse axillaire gauche indolore et de la taille d'une noix, c'est en mai qu'apparaît une tumeur nodulaire du quadrant supéro-externe du sein gauche.

Lorsque nous voyons la malade, les signes inflammatoires dominent sous la forme d'une lymphangite du bras gauche.

Le sein est le siège d'une masse dans le quadrant supéro-externe :

- dure
- de la taille d'un pamplemousse
- adhérente à une peau rouge, chaude et douloureuse, ainsi qu'aux plans profonds.

Une volumineuse masse déforme le creux axillaire et le bloque.

On retrouve des ganglions sus claviculaires, sur la paroi thoracique et dans la gaine du grand droit de l'abdomen.

Le bras est envahi par une lymphangite importante

La main, l'avant-bras sont déformés par un oedème douloureux.

L'état général est sévèrement atteint : fièvre à 39°, asthénie marquée, anorexie totale.

Le reste de l'examen est négatif; en particulier on ne retrouve pas de métastases.

Un traitement antibiotique et désinfiltrant intensif entraîne une régression des signes infectieux mais l'oedème du membre supérieur persiste sans modifications notables.

Le 11.8.1965 on pratique :

- un prélèvement de moëlle osseuse par ponction sternale
- cathetérisation de la mammaire interne par la thyroïdienne inférieure
- une biopsie prescalénique

Les ganglions sont le siège d'une prolifération néoplasique composée de cellules évoquant un adéno-carcinome. Il existe en effet de nombreux groupements glanduliformes, et des cellules comportant une volumineuse vacuole repoussant le noyau.
Conclusion : métastase ganglionnaire d'un adéno-carcinome du sein.

Il est perfusé par cette voie artérielle, dans du sérum glucosé avec des antibiotiques et de l'héparine :

10 g de 5FU
400 mg de thio-TEPA

du 11.8.1965 au 21.8.1965.

L'évolution locale

Les signes inflammatoires et l'oedème du membre supérieur diminuent les premiers et très rapidement.

Sur la tumeur et les ganglions :

La masse axillaire, qui gênait l'adduction régresse notablement et devient mobile. Mais elle ne disparut pas complètement.

De même la tumeur mammaire, qui n'évolue pas vers la nécrose, se mobilise et diminue sensiblement de volume.

Mais l'élément le plus caractéristique de cette évolution fut la disparition totale des signes inflammatoires et de l'oedème.

Les téguments ne furent pas très modifiés par le traitement en dehors du placard pigmentaire ocre de distribution des drogues.

Sur le plan général

En même temps que s'amendaient les signes inflammatoires, l'état général de la maladie s'améliora.

- l'asthénie diminua
- l'appetit reprit
- avec la cédation des douleurs entraînées par l'oedème, le psychisme de notre malade se transforma.

Contrairement à la majorité des autres observations, le traitement, loin d'entraîner un fléchissement général, améliora la malade. Nous pensons que cette amélioration ne peut être attribuable qu'à la thérapeutique anti-mitotique.

Sur le plan biologique

L'évolution fut malheureusement catastrophique chez cette malade âgée et infectée.

Le 11.8.1965 :

GR	4 130 000
GB	14 200
Poly	90 %
Lympho	7 %
Mono	3 %

Le 17.8.1965

GB	7 200

Le 19.8.1965

GB	3 400

Le 21.8.1965

GB 800

La moitié de la moëlle prélevée est réinjectée.

Le 23.8.1965

GB 400

Le 24.8.1965 réinjection du reste de la moëlle

Le 26.8.1965 600

27.8.1965 200

28.8.1965 200

30.8.1965 600

La malade ne fait pas les frais de cette granulopénie; une hyperthermie s'installe à partir du 24.8.1965. Elle ne cèdera à aucune thérapeutique.

La fièvre atteint 40º le 31.8.1965

La malade meurt le 2.9.1965

L'autopsie ne peut être faite.

Nous considérons cette observation comme un échec, peut être l'âge et l'état de la malade en est-il en partie responsable.

C... Laurence, 52 ans

Entrée le 7.8.I965
DCD le 30.8.I965,
Cancer du sein droit.

Madame C... Laurence est entrée dans le service du Professeur REDON pour une masse squirrheuse du sein droit.

L'histoire de la maladie commence en I955 ? Date à laquelle la malade est opérée d'un Halshtedt pour cancer du sein gauche.

Les suites de cette interventions sont simples : sur un cancer assez évolué, cependant, des signes neurologiques apparaissent quelques années après conduisant au diagnostic de métastase cérébrale frontale gauche.

En I962 est pratiquée une lobectomie frontale.
Dès I964 apparaît une tumeur du sein droit qui évolue vers le suirrhe.

Lorsqu'on examine cette malade le 7.8.I965 le sein est rétracté par un squirrhe atrophique solidarisant la glande à la paroi thoracique. La peau est le siège de nodules de perméation et d'excoriations dépassant la région pour atteindre le creux axillaire et sus claviculaire. Dans l'aisselle, un placard ganglionnaire fixé.

On décide un traitement par perfusion intra-artérielle associé à une greffe de la moëlle.

Le 18.8.I965

- prélèvement de moëlle osseuse sternale
- mise en place d'un catheter dans la mammaire interne via la cervicale transverse.
- une biopsie de Daniels et de la peau sus claviculaire

Prélèvement cutané occupé par un envahissement tumoral trabéculo-glandulaire siégeant surtout dans la partie dermique profonde et dans l'hypoderme.
Les ganglions prescaléniques sont le siège de modifications inflammatoires banales sans métastases.

Les produits carcinolytiques injectés dans du sérum glucosé avec héparine et antibiotiques.

Malheureusement la malade devait mourir brutalement le 30.8.1965 d'un accident neurologique que l'on peut expliquer de différentes manières :

- embolie par le tube
- malposition de ce dernier et injection de la carotide interne (ce qui paraît bien invraisemblable, du fait de l'intubation mammaire interne).
- d'une métastase cérébrale explosive (la malade avait été opérée d'une métastase cérébrale en 1962).

L'opposition à l'autopsie ne nous a pas permis de trancher.

Pendant cette courte survie la malade a reçu :

200 mg de THIO-Tepa
5 g de 5FU.

Nous ne nous permettrons aucune conclusion sur l'évolution générale ni globulaire qui n'eurent pas le temps de se modifier, par contre le traitement entraina des modifications locales appréciables.

Deux jours après le début :

pigmentation ocre dans le territoire irrigué
lésions cutanées à type de phlyctènes et de plaques suintantes
disparition très précoce des nodules de perméation
la tumeur se ramollit, et le sein se mobilise, perd son adhérence.
On ne constate pas de nécrose, avec tendance au rejet de la tumeur mais ce type de modification est souvent apparu après l'arrêt thérapeutique.
Les ganglions axillaires n'ont pas disparus mais ont diminué de volume et se sont mobilisés. Ainsi la lésion est devenue susceptible d'une cure chirurgicale.

K... Jeanine, 41 ans

Entrée le 6.9.1965

Sortie le 6.11.1965

Cancer de sein gauche

tT : perfusion-greffe

mastectomie secondaire.

Madame K... Janine est vue le 22.2.1965 à la consultation du Professeur REDO qui note :

- du côté droit dysplasie scléro-kystique.

- du côté gauche : tumeur mammaire occupant les 2/3 du sein; tumeur massive, largement adhérente à la peau, avec adénopathies axillaires et, qui aurait présenté récemment un aspect inflammatoire; elle n'est actuellement pas opérable et ne le sera probablement pas après Cobalt, sauf surprise.

Une drill-biopsie est pratiquée :

A l'examen histologique le tissu cellulo-adipeux est infiltré massivement par des boyaux épithéliaux, avec monstruosités nucléaires sans différenciation.

Carcinome mammaire gauche constaté sur les carottes de forage biopsique

Le 1er mars 1965 un traitement cobalthérapique est commencé (Dr LOISEAU) La malade subit 52 séances.

Le 6.9.1965, malgré le traitement le sein est encore induré en masse, tenant à la paroi thoracique, sclérosé du fait du Cobalt; les ganglions axillaires sont toujours présents, fixés.

Une intervention est impensable.

L'état général est bon; aucune métastase n'est décelée, une perfusion locale est décidée.

Le 8.9.1965 mise en place d'un catheter dans la mammaire interne par la voie de la thyroïdienne inférieure;

Biopsie de Daniels

Les prélèvements examinés comportent une infiltration de la graisse sus claviculaire par des éléments épithéliaux, dont les noyaux présentent des monstruosités évidentes avec des nucléoles très volumineux.

Les petits ganglions examinés comportant également une infiltration de cellules épithéliales de grande taille, au niveau des sinus médullaires.

Enfin les massifs épithéliaux sont retrouvés au niveau des lymphatiques.

Conclusion : Métastase au niveau des ganglions et de la graisse sus-claviculaire d'un carcinome mammaire non opéré.

Un prélèvement de moëlle au niveau du massif sacro-iliaque postérieur est pratiqué.

Dans un flacon de glucose avec des antibiotiques et de l'héparine on passe les produits carcinolytiques.

Une artériographie de contrôle est pratiquée le 9.9.1965.

Du 8.9.1965 au 22.9.1965 il est perfusé par voie locale :

7,5 g de 5 FU

400 mg d'endoxan

à ce stade le catheter se bouche et n'est plus utilisable. Le traitement est poursuivi par voie veineuse jusqu'à :

10 g de 5FU

3 g d'endoxan.

Les résultats

Sur le plan local :

Placard pigmentaire caractéristique

Modifications nettes de la tumeur, cependant si l'on n'assiste pas à une élimination on a une nécrose.

La tumeur diminue de volume, mais garde un certain caractère de dureté.

Surtout elle se mobilise sur les plans profonds et sur la peau, les téguments prenant un aspect plus souple, la peau se ridant.

Les ganglions axillaires se mobilisent aussi sans disparaître.

Ainsi la tumeur persiste mais perd son adhérence et diminue notablement de volume.

A tel point que l'on décide son exérèse.

Halshtedt pratiqué le 11.10.1965 sans difficultés notoires.

L'examen anatomo-pathologique

Macroscopie :

Amputation du sein gauche avec exérèse du muscle, celui-ci ne paraissant pas envahi, il existe, dans le quadrant externe une masse dure et une cavité kystique. D'autres cavités kystiques plus petites sont trouvées dans le quadrant interne;

3 ganglions ont été trouvées dans le prolongement axillaire de la glande.

Histologie :

Cette glande mammaire est le siège d'une prolifération tumorale maligne, restant encore bienvreprésentée malgré des traitements chimiothérapiques.

En effet il existe une infiltration qui se fait généralement sous forme d'éléments indépendants, prenant parfois une disposition trabéculaire. Ces nappes tumorales ne sont cependant pas très étendues, mais elles sont retrouvées sous forme d'ilots dans le tissus graisseux et quelquefois sous forme d'embolies.

Le tissu mammaire avoisinnant est le siège d'une dysplasie kystique.

Conclusion

Carcinome trabéculaire peu différentié du sein gauche avec inages d'envahissement vasculaire.

Les suites de cette intervention sont simples; cependant une désunion très partielle de la suture se fait jour.

La malade sort le 5.11.1965

Revue en décembre, on note que la cicatrisation n'est pas encore terminée au niveau de la désunion initiale.

Sur le plan biologique

La numération de départ, le 6.9.1965 montrait une hyperleucocytose

GR 3 980 000
GB 12 600
Poly 78 %
Lympho 17 %
Mono 5 %

Sous l'influence du traitement la numération des blancs montra une chute légère.

21.9.1965 7 200
23.9.1965 6 000
9.10.1965 4 200

Ce fut la numération la plus basse, et nous n'eûmes pas à utiliser la moëlle prélevée.

Le 13.12.1965 alors que la malade est revue 1 mois après sa sortir on note :

GR 4 220 000
GB 5 600
Poly 65 %
Lympho 33 %
Mono 2 %

Sur le plan général

Le traitement carcinolytique et l'intervention furent bien tolérés par la malade.

- pas d'alopécie

- pas d'asthénie importante
- ni d'anorexie marquée.

Quelques nausées apparurent qui furent vite calmées par les traitements aux spasmolytiques.

Les phénomènes ressentis avec le plus d'acuité furent locaux au niveau du tube :

- douleurs sus claviculaires
- douleurs irradiées au territoire sensitif du médian et du cubital

Ces douleurs devaient céder peu après le retrait du catheter.
Par ailleurs aucune métastase ne se manifesta.

Madame K... est revue en Janvier 1966 avec une cicatrisation terminée.

On note au niveau de l'autre sein l'existence d'une masse tumurale que la ponction tournante affirme être néoplasique.

En Août 1966 elle est réhospitalisée et l'on constate :

- un envahissement massif du sein droit
- des métastases osseuses vertébrales lombaires.

Une radiothérapie sans espoir est entreprise.

S...M... Suzanne, 57 ans.

Entrée le 17.9.1965

Sortie le 23.10.1965

Cancer du sein droit = métastase vertébrale

Tt : perfusion-greffe

mastectomie secondaire.

Madame De S..M.. Suzanne, présente il y a deux ans environ une petite tumeur nodulaire du sein droit; à cette époque une biopsie est pratiquée révélant la présence d'un carcinome mammaire. La découverte d'une métastase vertébrale (au niveau de D7) contre indique alors la chirurgie et fait pratiquer de la radiothérapie.

7 050 r ..... 3 550 r champ dorsal

I 750 r champ thoracique

I 750 r champ sus et sous claviculaire

La tumeur a évolué depuis deux ans et quand nous voyons la malade obèse et diabétique, nous nous trouvons devant une lésion localement dépassée.

Le sein est nettement inflammatoire, douloureux, rouge, violacé pris en masse par une tumeur dépassant les limites de la région (l'origine était du quadrant supéro externe).

L'adhérence à la peau et aux plans profonds est manifeste

Les creux sus claviculaires et axillaires sont envahis par des placards ganglionnaires fixés.

L'état général est relativement satisfaisant, la malade se plaint surtout de douleurs dorsales, localisées à sa métastase.

L'examen complet, les radiographies de tout le squelette ne décèlent pas d'autres localisations métastatiques.

Nous décidons une chimiothérapie intra artérielle sous couvert d'une autogreffe de moëlle.

Le 20.9.I965 dans la même séance est pratiqué :

- prélèvement de moëlle osseuse sternale et sacro-iliaque
- par cervicotomie basse un tube de polythène est placé dans la mammaire interne en empruntant le trajet de la cervicale transverse; le cathéter est relié à un flacon de sérum glucosé contenant :

- 10 000 unités d'héparine
- des antibiotiques
- 1 g de 5FU et 200 mg d'endoxan.

Le débit réglé à 11 par jour est maintenu grâce à un Jouvelet électrique

Une artériographie par le tube vérifie sa bonne place.

Du 20.9.I965 au 25.9.I965 il est perfusé par cette voie.

3 g d'endoxan et 4 g de 5FU

Le cathéter a été enlevé plus précocément que prévu, non pas du fait de l'effondrement de la lignée blanche, mais car il était mal toléré par la malade.

L'évolution locale

Des résultats apparurent avec une précocité remarquable, dès le lendemain de la pose du tube les premières modifications se faisaient jour sous l'aspect d'un ramollissement de la tumeur, qui s'accentura et se prolongera après l'arrêt thérapeutique.

Nous assistons en une dizaine de jours à une nécrose massive du sein avec un phénomène de rejet, d'élimination nécrotique et suppurée de la tumeur.

Après le stade de ramollissement.

Une zone située au niveau du quadrant supéro-externe s'ulcéra et par la fistule ainsi créée, se sont éliminés des débris nécrotiques tumoraux accompagnés d'un écoulement purulent.

Les berges de cette ulcération étaient eux-mêmes nécrotiques et très inflammatoires.

La peau alentour garda son caractère inflammatoire.

Les ganglions axillaires et sus claviculaires persistèrent mais se ramollirent et de mobilisèrent.

Nous avons donc obtenu : non pas une disparition de la tumeur, mais :

- une nécrose massive avec élimination en masse
- une mobilisation et un ramollissement avec perte du caractère adhérent

Nous décidons devant une telle évolution, de pratiquer une mastectomie de propreté.

Cette intervention fut réalisée le 4.I0.I965.

En fait il fut fait une véritable intervention de Halshtedt avec curage ganglionnaire; l'intervention fut d'ailleurs facile et l'ablation de la tumeur fut jugée satisfaisante (il eut été manifestement impossible d'envisager une telle opération avant le traitement local).

L'examen anatomo-pathologique devait révéler :

Macroscopie :

Sein droit pesant 1 300 g, accompagné d'un prolongement axillaire de la glande. Dans les quadrants externes existe une volumineuse tumeur de 15 cm de diamètre nécrosée dans sa partie centrale, avec des ramifications dans le prolongements axillaire, la tumeur envoie des ramifications dans les quadrants internes.

Six ganglions étaient prélevés dans la graisse du prolongement axillaire, trois autres sont arrivés à part.

L'étude microscopique

montre que cette tumeur mammaire présente les caractères d'un carcinome indifférentié. Les cellules néoplasiques, qui sont riches en anomalies et monstruosités nucléaires, constituent des travées grèles et irrégulières, qui sont comprises dans un strona dense et fibreux.

Des plages tumorales importantes sont le siège d'une nécrose aseptique massive qui est très vraisemblablement due aux traitements chimiques appliqués.

Sur les 6 ganglions examinés, 2 seulement ont conservé une structure tissulaire lymphoïde périphérique, leur partie médullaire étant le siège d'un envahissement cellulaire néoplasique.

Les autres ganglions sont constitués de manière presque exclusive par des plages tissulaires néoplasiques, et les structures lymphoïdes sous jacentes ont été détruites.

Certains de ces ganglions sont le siège d'une nécrose aseptique massive.

Conclusion

Carcinome indifférentié mammaire, siège de phénomènes nécrotiques aseptiques étendus, secondaires aux traitements physiques et chimiques appliqués.

Ainsi, malgré sa courte durée le traitement nous a permis de passer d'un stade chirurgicalement inabordable à un stade chirurgicalement possible.

Sur le plan biologique

Le traitement de courte durée et peu agressif,,n'a que peu retenti sur la moëlle osseuse de la malade; et ce retentissement fut tardif par rapport à l'arrêt thérapeutique.

Le 20.9.1965 la numération formule montre :

GR 4 190 000

GB 7 000

Poly 83 %

Lympho 14 %

Mono 3 %

Pendant ce traitement :

Le chiffre des G.B. ne baisse légèrement que vers :

Le 24.9.1965 G.B. 5 000

Le 25.9.1965 G.B. 4 000

Ce chiffre se maintient jusqu'au 5.10.1965, jours où le taux de G.B. chute à 3 400.

Le 7.10.1965 G.B. 2 200

Poly 70 %
Neutro 11 %
Lympho 19 %
G.R. 3 420 000

Une seule injection de moëlle antérieurement prélevée et conservée (soit 100 g environ) est pratiquée.

Dès le lendemain :

8.10.1965 : Des plasmocytes apparaissent dans le sang circulant

G.B. 3 000

Poly 82 %
Lympho 6 %
Mono 11 %
plasmocytes 1 %
G.R. 3 420 000

la remontée du taux de globules blancs est lente et stationne à 4 000 en pallier jusqu'au 15.10.1965

Le 18.10.1965 à la sortie de la malade; on note :

G.B. 4 200

Poly 78 %
Lympho 21 %
Mono 1 %
G.R. 3 530 000

Sur le plan général l'évolution fut satisfaisante.

Signalons d'emblée que fut d'aucune action sur la métastase vertébrale.

Par ailleurs, dans ce cas la perfusion fut relativement bien tolérée, on ne devait noter que des douleurs locales au niveau de la cathétérisation; et une

asthénie assez prononcée.

Après l'arrêt thérapeutique, l'état général redevient ce qu'il était avant et la malade supporte parfaitement la mammectomie, dont les suites et la cicatrisation furent sans histoire.

Mais une dizaine de jours après l'intervention apparait une pleurésie droite qui ne fit pas la preuve de son origine néoplasique bien que nous ne puons pas l'attribuer à une autre cause.

Le 23.IO.I965 la malade sort dans un état satisfaisant, avec une cicatrice parfaite. Un traitement ambulatoire par l'endoxan est prescrit.

Cependant, l'existence de la métastase vertébrale, et de la pleurésie ne laisse pas beaucoup d'espoir, chez cette malade, que nous n'avons plus revue.

F... Jacqueline, 22 ans

Entrée le .5.1.1966

Sortie le 15.3.1966

Tt : Halschtedt perfusion-greffe.

Cancer du sein gauche.

Madame F... Jacqueline entre une première fois dans le service du Professeur REDON le 23.3.1965 pour une tumeur mammaire gauche.

Cette tumeur évoluait depuis 6 mois quand la malade vient consulter.

A cette époque (début mars 1965) on constatait une tumeur massive mais bien limitée mobile et non adhérente.

Une biopsie est pratiquée le 8.3.1965.

Adécarcinome du sein.

Les fragments examinés sont constitués par une prolifération épithéliale formée de larges tubes à parois végétantes et à centre nécrotique.

Les mitoses et les monstruosités sont très nombreuses; le strona est pauvre et mal adapté.

A l'examen d'entrée on constate un sein uniformément dur, pris en masse accompagné d'une infiltration axillaire dure et fixée.

Le 31.3.1965 une castration est pratiquée.

La malade sort de cette première hospitalisation le 9.4.1965 et devant l'inopérabilité évidente de la tumeur on décide un traitement cobalthérapique :

les séances de cobalt se succèdent de Mars à Juillet 1965.

Aucune amélioration n'est notée : Sein pris en masse avec fusée mammaire inférieure, aisselle bloquée.

La malade entre à nouveau le 5.I.1965. Les lésions sont encore plus importantes avec une accentuation de la fusée inférieure.

L'examen général est bon et aucune métastase n'est décelée.

Le 11.1.1966 une perfusion artérielle par la mammaire interne est mise en place, ainsi qu'un prélèvement de moëlle pratiqué.

Les résultats de la biopsie de Daniels sont encourageants : tissu graisseux normal, les fragments ganglionnaires ne présentent pas de métastase néoplasique.

Il est perfusé par cette voie, grace au Jouvelet électrique dans 1 litre de glucosé quotidien associé aux antibiotiques et à 10 000 unités d'héparine.

8 g de 5FU

0,320 g de thioTEPA

Pendant une période allant du 11.1.1966 au 26.1.1966.

Le catheter est enlevé le 26.I.1966.

L'évolution locale

Le traitement entraîne une évolution vers la fonte de la tumeur et son assouplissement.

Dès le 14.I.1966 on pouvait noter :

- diminution de la zone infiltrée; la partie interne du sein est assouplie ainsi que le creux axillaire.

Il apparait tout de suite après cette amélioration des lésions cutanées dans le territoire perfusé :

- pigmentation dans le quadrant supéro-externe du thorax
- erruptions suintantes avec phlyctères, qui font place à des excoriations mettant le derme à nu.

Ce sont ces lésions cutanées extensives qui ont fait arrêter le traitement.

Le 2I.I.1966 on peut constater

- un ramollissement considérable de la masse qui est mobilisable
- seule demeure indurée la zone inféro-externe
- le creux axillaire est libre, indolore, débarrassé du placard ganglionnaire.

Au point de vue cutané, les lésions ont tendance à évoluer vers l'ulcération avec élimination nécrotique de la tumeur.

Ces lésions sont pansées à plat et au début de février 1966 elles sont en régression notable.

Nous attendrons leur cicatrisation pour envisager une intervention.

Le 24.2.1966 les lésions cutanées ont considérablement régressé et l'on envisage l'intervention pour le 5.3.1966.

Le 5.3.1966

Amputation du sein gauche et curage ganglionnaire axillaire

Amputation et curage axillaire.

Il n'existe pas d'adénopathies au niveau du creux sus-claviculaire.

L'exérèse paraît être complète et satisfaisante, sauf au niveau de la partie supéro-interne où la biopsie a montré la persistance de cellules néoplasiques, à peu de distance de l'incision.

La fermeture se fait tant bien que mal, sur dépression.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Mammectomie gauche élargie pour infiltration tumorale étendue de 7x4x3 cm. intéressant les plans profonds de la glande dans leur quasi totalité, avec adhérence au grand pectoral. Le mamelon n'a pas été retrouvé au niveau de la pièce. Il semble que lui corresponde une ulcération cutanée d'1,5 cm de diamètre. Il existe aussi dans un quadrant supéro-interne un petit nodule cutané dont il est difficile de dire s'il est néoplasique. Dans la graisse axillaire, 6 ganglions ont été disséqués.

Histologie : Comme l'avait répondu l'examen extemporané, la glande mammaire est intéressée en totalité par une prolifération tumorale dans l'ensemble peu différentié, revêtant fréquemment l'aspect d'un comédo-carcinome avec volumineux noyau néoplasique, à centre nécrotique.

La tumeur est floride, ne parait pas avoir subi de remaniements importants par la perfusion de carcinolytiques.

Le peu de glande épargné est par contre intensément fibreux, avec une atrophie des éléments épithéliaux. Cette fibrose se retrouve également dans les plans superficiels sous cutanés. Elle représente notamment le socle de l'ulcération constatée macroscopiquement, ulcération à fond fibrino-nécrotique.

Le petit nodule cutané du quadrant supéro-interne est également caractérisé par la fibrose sans envahissement néoplasique.

Les 6 ganglions du creux axillaire sont remaniés par des phénomènes inflammatoires à type d'hyperplasie réticulaire, mais sont exempts de métastases.

Conclusion

Adénocarcinome mammaire intéressant la totalité de la glande, peu remanié par les carcinolytiques, sans envahissement ganglionnaire axillaire (6 ggls examinés)

Au total dans ce cas le traitement carcinolytique a tout juste permis d'entraîner une diminution de la taille et de l'adhérence de la tumeur (ce qui nous a permis d'oser opérer cette malade) mais a,peu retenti sur la tumeur en fait.

La malade sort le 15.3.1966 avec une cicatrisation en bon état.

L'évolution biologique :

Le traitement a peu influencé la lignée blanche de cette malade :

- Le 12.I.1966
  G.R. 3 860 000
  G.B. 3 800
  Poly 71 %
  Lympho 29 %
- Le 14.I.1966 G.B. 5 400
  Le 17.I.1966 3.600

Le 21.I.1966 4 200

Le 27.I.1966 4.600

Le 2.2.1966 4 800 et G R 3 850 000

Devant cette absence de chute de la formule blanche la moëlle est conservée sans être réinjectée.

Sur le plan général

C'est à ce point de vue que notre malade nous a le plus étonné.

Contrairement aux autres observations le traitement et ses suites furent parfaitement bien tolérés; plus, il eut un effet antalgique certain sur les douleurs axillaires que ressentait la malade, et réalisa une transformation favorable du psychisme de cette jeune femme.

Malheureusement, ce résultat qui semblait satisfaisant ne tarda pas à se dégrader :

Nous revoyons la malade en juin 1966 et elle présente alors :

- une efflorescence de nodules de perméations au niveau de sa cicatrice
- une pleurésie sérifibrineuse du côté de la lésion mammaire.

Une radiothérapie locale est entreprise avec une légère amélioration de l'état cutané, des injections intra pleurale d'endoxan n'entrainent pas de cédation de la pleurésie.

L'état général s'altère de plus en plus et la malade décède dans le courant du mois d'Août 1966.

Dans ce cas, la thérapeutique carcinolytique, assez bien supportée n'a pratiquement donné aucun résultat.

PRESENTATION ET INTERET DE LA METHODE

La méthode de perfusion intra artérielle locale, de substances carcinolytiques, dans le cancer du sein, semble pour la majorité des auteurs un progrès certain, sur l'utilisation de ces mêmes produits par voie générale.

Cette voie directe a des avantages théoriques indéniables. Elle doit améliorer considérablement l'efficacité de la drogue vis à vis de la tumeur; et en même temps diminuer d'autant sa toxicité pour les cellules saines de la malade.

En effet, la perfusion par voie générale intra-veineuse ou l'injection discontinue vont entraîner :

- une distribution générale de la drogue par voie sanguine
- une imprégnation de la tumeur
  - : non prioritaire, mais avec un rendement identique aux autres tissus sains de l'économie.
  - : fugace, car même en cas de perfusions prolongées, le brassage sanguin et la distribution générale, vont diminuer d'autant la dose tumeur;
  - : de plus, le passage trans hépatique va entraîner une hydrolyse avec une inefficacité progressivement totale du produit.
- du fait même de ces éléments, une grande toxicité sur les cellules saines.

Cependant cette thérapeutique générale a permis d'obtenir des résultats appréciables sur les cancers et en particulier les cancers du sein; on doit s'attendre à beaucoup mieux avec une voie directe, irriguant le vaisseau artériel,

nourricier de la tumeur; en effet toutes choses étant égales cette voie permet d'obtenir :

- une imprégnation de la tumeur

prioritaire et première

prolongée, les produits carcinolytiques se fixant électivement et primitivement sur les cellules néoplasiques, l'istillation fractionnée de ces produits par une méthode de perfusion continue va entrainer une recherche médicamenteuse constante.

au maximum de son efficacité, car les drogues imprègnent la tumeur avant le passage général et évitent la barrière trans hépatique.

- une distribution et une toxicité générale moindre

bien que l'on ne puisse, au niveau du sein, récupérer le sang veineux, encore riche en produits toxiques.

On peut admettre que les produits sont électivement fixés par la tumeur et que les fuites dans la circulation sont de beaucoup moindre à celles enregistrées lors de l'utilisation de la voie intraveineuse.

Cependant ces fuites existent, ainsi qu'en témoignent les complications générales de la méthode.

Il existe des preuves de ces affirmations théoriques :

- Utilisation de marqueurs des drogues carcinolytiques

Les marqueurs utilisés par la majorité des auteurs sont toujours des produits colorants injectés avec le médicament en une solution homogène.

Ces colorants suivent la destinée du carcinolytique et colorent électivement les téguments en regard de la région où s'est fixé le produit; cette coloration

apparaît aussi en profondeur ainsi qu'en témoignent les laparotonies en cas de perfusion pour cancer viscéral (BYRON et coll; J.C. PATEL, ENGESET, BRENHOOD, STORNER, WATKINS et SULLIVAN...).

Or ces colorants, lorsqu'ils sont perfusés avec le carcinolytique teignent uniformément les téguments qui recouvrent la région tumorale : le sein et la partie attenante de la région thoracique, à l'exclusion de tout autre territoire cutané.

Les colorants les plus utilisés sont :

- la fluresceïne (qui nécessite l'utilisation de la lumière de WOOD) donne une coloration verte très fidèle de la ditribution.

- Le patent blue visible à la lumière ordinaire donne une doloration bleue

- le bleue de méthylène est aussi un excellent marqueur

- le bleue Evans

La constatation de lésions cutanées constantes dans toutes nos observations

La peau du sein cancéreux et la paroi thoracique attenante ont présenté des lésions caractéristiques :

rectangle cutané, dont les bords sont remarquablement précis :

- limité à la partie antéro-supérieure du thorax du côté perfusé
- strictement unilatérale
- le siège d'une pigmentation ocre, en rapport semble-t-il avec une photosenbilisation du produit (5 fluoro-uracile).
- des excoriations plus ou moins suintantes, inexistantes avant le traitement (en rapport avec la toxicité).

L'artériographie par le catheter

nous prouve la bonne place et nous renseigne sur la vascularisation de la région tumorale, nous permettant de savoir si,les artères se rendant à la tumeur sont bien opacifiées par le produit de contraste et partant par le produit carcino lytique mais en aucun cas cet examen ne permet de préjuger de la distribution et de l'électivité de la drogue.

Les fuites dans la circulation sont moindres, deux ordres de fait le prouvent :

- l'absence totale d'action sur les métastases, ou sur les tumeurs à distance :

  Dans notre observation de De S.M., il existait une métastase vertébrale du cancer du sein, et cette lésion ne fut absolument pas influencée par le traitement pourtant intensif, mais purement loco-régional.

  Dans l'observation Th. H. nous eûmes la surprise de découvrir une tumeur carcinoïde appendiculaire, dont la structure histologique était typique; de plus l'autopsie de cette malade nous fit découvrir une tumeur maligne du rein, que le traitement, particulièrement agressif dansce cas, n'avait pas modifié, alors que sa tumeur mammaire avait complètement fondu. Ici encore le traitement fut toujours loco-régional.

- L'apparition de signes toxiques généraux ne se fait que pour des doses de drogues qui seraient quasi-léthales par voie générale

En effet les doses d'utilisation de ces produits ne dépassent pas :

- 10 g de 5 FU
- 1 à 3 g d'endoxan
- 100 mg de thiotepa

  en tant que doses totales étagées et interrompues par des périodes de repas.

Or nous avons pu, dans des laps de temps très courts (15 à 20 j) utiliser sans interruption des doses plus importantes : Dans notre observation TH... nous nous arrêtâmes à 22,5 mg de FU et 5,2 g d'endoxan en 15 jours du fait de l'apparition des premiers signes toxiques: effondrement de la lignée blanche (signalons que dans cette observation les doses furent particuli-rement élevées, et qu'une bonne partie de l'évolution fâcheuse doit être attribuable à la thérapeutique).

Cet argument vient donc encore à l'appui des autres pour montrer que la voie locale entraîne une dose tumeur plus importante contre une imprégnation générale moindre.

Ce fait étant prouvé, il reste à savoir quel est l'avantage d'une meilleure dose tumeur, si une telle imprégnation entraîne des résultats nettement supérieurs à la voie générale :

Ceci semble aussi prouvé :

De nombreux auteurs tels BYRON, BRENIER, DARGENT, JC PATEL pensent que plus qu'une quantité globale de substance carcinolytique, compte pour la destruction des cellules néoplasiques un pic d'imprégnation local important : le single shoot illustre bien cette façon de voir :

L'injection d'une dose unique très importante par voie artérielle, en pré-opératoire immédiat représente au maximum ce pic d'imprégnation, la dose tumeur subit une courbe ascendante, un sommet, puis une élimination totale, l'injection n'étant pas renouvelée.

Or cette simple injection entraîne des effets :

- effet vésicant souvent très net
- des excoriations au niveau de la cicatrice de mastectomie.

Cette technique du single shoot n'est applicable pratiquement qu'à des tumeurs extirpables et nous avons justement utilisé les perfusions pour rendre opérable des tumeurs qui ne l'étaient pas.

Mais que réalisent en fait les perfusions fractionnées que nous avons pratiquées si ce n'est une succession de pic d'imprégnation : le produit est introduit dans la perfusion et imprègne immédiatement la tumeur.

L'avantage des perfusions continues avec infusion fractionnées sur le single shoot est la répétition des pics et la possibilité de les poursuivre tant que nous le jugeons utile ou que nous sommes arrêtés par les phénomènes généraux.

D'autre part l'étude des résultats de nos observations et des observations publiées, montre que l'on obtient presque toujours un résultat local, et le plus souvent dans les jours qui suivent la mise en place de la perfusion, ce qui ne se voit jamais lors de l'utilisation de la voie générale.

Les perfusions locales entrainent donc des résultats locaux nettement meilleurs pour un retentissement général moindre

Cependant les complicationsgénérales existent et nous avons tenté d'en minimiser une : la plus importante, l'aplasie médullaire.

A la suite des auteurs Roumains (COSTACHEL, MUDRIC, PETROSANU...) nous avons tenté de protéger l'organisme par greffe autologue de moëlle réfrigérée.

Cette moëlle étant celle de la malade, nous étions à l'abri des problèmes immunologiques et les résultats de la restauration de la lignée blanche sont encourageants.

Dans les quelques observations que nous présentons et qui ne peuvent en aucun cas avoir de valeur statistique nous nous sommes efforcés d'obtenir un maximum d'effets locaux avec un minimum de complications générales de façon à pouvoir être chirurgicalement actif sur ces cancers manifestement dépassés localement au départ.

TECHNIQUES PERFUSIONS

La mise au point d'une technique sûre de perfusion de l'artère nourricière de la région tumorale revient à SULLIVAN pour le cancer du sein (WATKINS et SULLIVAN SGO 1959) : il utilise la mammaire interne par voie sus claviculaire.

Parmi ces prédecesseurs BYRON cathétérise la mammaire interne mais comme premier temps de mastectomie : il aborde l'artère par voie latéro-sternale et ressection des cartilages costaux; ligatures premières des veines puis cathétérisme de l'artère : injection en single shoot d'une dose importante de porduit carcinolytique. L'intervention se poursuit par le Halshtedt typique.

J.C. PATEL y ajoute le catheterisme de la mammaire externe par large voie axillaire et ligature première des veines, puis mastectomie.

Nous avons pour notre part pratiqué des infusions fractionnées par perfusions continues dans la mammaire interne les liquides étant pulsés par JOUVELET électrique, cette méthode fut préférée au single shoot car :

- nous ne pouvions l'utiliser en traitement pré-opératoire immédiat (malades inopérables).

- avec DARGENT, d'une part, LAGARDE, LACHAPELE, HUGUES et CHAUVERGNE d'autre part, nous pensons que le traitement continu et fractionné est plus efficace car il permet de répéter les pics d'imprégnations alors que le single shoot n'est possible qu'une fois.

Le choix de l'artère mammaire interne est conditionné par deux ordres de faits :

Anatomique :

La vascularisation artérielle du sein est double :

- interne
- externe

La voie interne provient de l'artère mammaire interne qui donne des branches latérales intercostales, abordant la glande par en dedans, et se distribuant aux quadrants internes.

Une branche plus volumineuse est l'artère principale interne. Cette voie est anatomique avec :

- La voie externe : qui provient de plusieurs artères
  - mammaire externe
  - scapulaire inférieure
  - acromio-thoracique
  - petites thoraciques
  - artères intercostales

qui abordent les parties inférieures et externe de la glande.

L'utilisation de la mammaire externe ne fait donc qu'employer une voie parmi les autres, les autres artères externes n'étant pas utilisables du fait soit de leur petit calibre, soit de leur distribution peu élective vers le sein.

La mammaire interne assure l'irrigation de toute la partie interne de la glande, mais par ailleurs s'anastomose assez le système externe.

D'autre part, un orifice peut être pratiqué sur le cathéter qui permet de dévier une partie du courant vers la voie externe via la sous-clavière puis l'axillaire.

L'utilisation de cette seule mammaire interne permet une irrigation totale avec une prédominence interne, ceci étant prouvé par les manqueurs colorés.

Le 2ème élément conditionnant le choix de la mammaire interne est chirurgical

La voie d'abord de la sous clavière en sus claviculaire permet d'atteindre la mammaire interne plus facilement que la voie axillaire ne permet de cathétériser la mammaire externe.

Nous avons conduit la mise en place du cathéter suivant le même mode pour toutes les observations, les seules variantes furent les chemins parcourus pour atteindre la mammaire interne :

- cervicale transverse
- thyroïdienne inférieure (qui semble la meilleure voie)
- parfois la sous-clavière (juste en amont de la MI)
- rarement directement la mammaire interne (avec un mauvais résultat sur un cas)

Toutes ces interventions furent menées sous anesthésie générale en circuit fermé, induction au penthotal et sous intubation trachéale.

La voie d'abord fut celle classique de la ligature de la sous-clavière dans sa partie cervicale sus claviculaire.

La malade est placée en décubitus dorsal; l'épaule en porte à faux sur un billot, la tête tournée du côté opposé.

L'incision cutanée est horizontale à 1 cm au-dessus de la clavicule de 8 cm de long étendue de l'extrémité interne de l'os jusqu'en dehors de la saillie du SMC.

Le paucier et l'aponévrose superficielle sont incisés sur toutte la longueur de l'incision cutanée.

La veine jugulaire externe est réclinée en DH.

Le bord externe du stérno est dégagé et il ne faut pas hésiter à l'effondrer.

L'aponévrose cervicale moyenne incisée, on recherche le scalène antérieur que l'on récline en DD; l'artère sous clavière est alors recherchée et disséquée.

Le tronc thyro-bi cervico-scapulaire nait de la face antérieure de la sous-clavière près de son bord supérieur, se divisant très tôt en ses branches terminales, dont la direction est ascendante.

- La thyroïdienne inférieure est la branche la plus interne; son trajet est alors ascendant avant d'aborder sa première courbe en dedans et en bas; elle est située sous la scalène antérieure.

- La cervicale ascendante est verticale; nous l'avons trouvée le plus souvent entre le scalène et les muscles prè-vertébraux.

- La cervicale transverse superficielle est d'accès facile, elle se porte en dehors passant en avant du scalène antérieur et de l'homo-thyroïdien.

- La scapulaire supérieure, plus basse, se porte en dehors de sa naissance.

L'artère mammaire interne n'a jamais été abordée directement par cette voie; elle naît du bord inférieur de la sous-clavière et descend verticalement latéro-sternale.

Cette artère est à l'aplomb inférieur du tronc thyro-bicervico-scapulaire et en particulier de la thyroïdienne inférieure, dont le cathétérisme conduit directement dans la lumière de la mammaire interne; cependant l'intubation de la cervicale transverse est une bonne voie d'accès aussi.

Les rapports dangereux sont essentiellement nerveux : pas tants le X ou le sympathique mais surtout le nerf phrénique qui descend en avant du tronc, le croisant de haut en bas et de dehors en dedans.

Nous nous sommes aussi méfié de l'artère vertébrale, collatérale plus interne de la sous clavière, mais ascendante aussi et que l'on peut confondre avec le tronc TCS, surtout dans certains cas de variations anatomiques que nous avons rencontrés.

En effet la disposition anatomique classique ne fut retrouvée que 2 fois; dans les autres cas nous dûmes constater des variations

- naissance isolée des branches, sans tronc commun
- naissance isolée sur la face antérieure ou postérieure.

Dans ces cas l'aplomb de la mammaire interne n'est pas respecté et les difficultés sont plus grandes.

- absence d'une branche ou de deux. Dans ces cas nous avons catheterisé une branche ascendante qui semblait à l'aplomb de la mammaire interne, il faut alors prendre garde de ne pas prendre la vertébrale pour l'une de ces branches et en cas de disposition atypique nous avons toujours repéré et isolé la vertébrale.

- Dans un cas (observation non rapportée car la durée de perfusion ne fut que de quelques heures) nous ne trouvâmes aucunes branches ascendantes :

Nous dûmes alors disséquer directement la mammaire interne que nous trouvâmes au bord inférieur de la sous-clavière, cette dissection fut très délicate le cathétérisme pratiqué dans de mauvaises conditions : très mauvaise exposition le tube ne put être solidement fixé et le soir même de l'intervention on le retira, la perfusion passant dans le tissu cellulaire.

Un autre danger est la proximité du dome pleural cependant distant et plus bas; une blessure de la plèvre eut lieu une fois, elle fut suturée et le pneumothorax très discret évacué par ponction; les suites furent sans histoire (Obs Kl J.).

Le catheterisme

Nous utilisâmes soit la cervicale transverse soit la thyroïdienne inférieure avec une préférence pour cette dernière qui conduit plus directement dans la mammaire interne (nous suivons en celà les vues de DARGENT).

L'artère choisie est isolée entre deux lacs puis on pratique un clampage.

- de la thyroïdienne; deux clamps bull-dog sont placés, l'un à l'origine de l'artère, l'autre 2 cm plus haut.

- nous clampons la sous-clavière grâce à deux clamps de SATINSKY de part et d'autre de la mammaire interne; ce clampage a pour but d'empêcher une fausse route du tube dans la sous-clavière elle-même, en aval, ce qui aurait pour conséquence de shunter le courant mammaire interne.

Une petite artériotomie longitudinale est pratiquée sur la thyroïdienne entre les bull-dog, et on y introduit le tube de polythène dont le calibre ne peut être apprécié avec exactitude qu'en ce moment; il faut en effet que le catheter pénètre l'artère sansfrottement dur (risque de lésions de l'intima) mais sans liberté exagérée non plus. Aussi est-il sage de prévoir plusieurs tubes de calibre différent sur la table d'instruments.

Le bull-dog inférieur est enlevé, et le tube est poussé dans la mammaire interne sur une longueur de 1 cm à partir de son origine.

Le tube est fixé au fil non résorbable à la thyroïdienne inférieure en amont et en aval de l'artériotomie.

Déclampage total

Vérification à la seringue de la bonne marche du système

Le cathéter est sorti par une contre incision et doit être confié à la panseuse qui le branchera immédiatement à un Jouvelet électrique fixé sur la perfusion de glucosé contenant ou non les carcinolytiques (ceux-ci pouvant être placés à postériori quand on est sur du bon fonctionnement).

Vérification de l'absence de fuites et de la perméabilité du tube.

Fermeture plan par plan.

Nous avons ajouté à cette technique un artifice permettant à la fois de perfuser la mammaire interne et de dévier une partie du flux vers la sous-clavière et partant la voie externe :

Un petit orifice est pratiqué aux ciseaux sur le tube à 1,5 cm de sa terminaison; le catheter est enfoncé dans la mammaire interne de façon à ce que cet orifice soit situé dans la lumière de la sous-clavière et qu'il se présente vers l'aval.

Cette technique n'a pas toujours été aussi simple :

- dans les cas de variations anatomiques

Les seuls cas qui présentèrent de réelles difficultés furent ceux ou l'aplomb du TCS et de la MI n'était pas respecté; nous dûmes nous contenter de laisser le catheter dans la sous-clavière, juste en amont de la MI (cependant le résultat ne fut guère différent des autres cas.

- souvent le tube ne semble pas perméable

Il s'agit souvent d'une déchirure de l'intima qui obstrue la lumière, le déplacement du catheter dans un sens ou dans l'autre entraîne en général la désobstruction.

- parfois il s'agit d'une sidération artérielle qui cède à la novo.

Il faut remarquer cependant que nous dûmes retirer prématurément le catheter pour thrombose ultérieure dans ces cas particulièrement.

Cette technique est simple à condition

- d'avoir un matériel bien adapté
- de préparer le flacon et le Jouvelet à l'avance et de pouvoir l'adapter sitôt le tube en place
- de préparer plusieurs calibres de tubes
- enfin et surtout d'avoir beaucoup de patience.

Les suites opératoires doivent être suivies avec une attention particulière.

Les doses thérapeutiques furent perfusées dans du glucosé isotonique ou à 10 % et le débit fut réglé très lentement de façon à entrainer une perfusion continue (de peur de thromboses, cependant de nombreux auteurs ne craignent pas de débrancher le catheter et le bouche après héparinisation entre les périodes de perfusion).

Pour ne pas surcharger les malades, nous restâmes au-dessous de 1 litre par 24 h.

L'héparinisation a été constante (60 mg/litre)
L'antibiothérapie aussi 2 M de péni par litre de glucose.

Au cours de l'évolution il est arrivé que le catheter se bouche; la reperméabilisation a été obtenue.

- par aspiration à la seringue
- cathétérisation du tube par un catheter plus fin
- injection sous pression d'une solution d'héparine novo (cependant cette technique est susceptible de mobiliser le thrombus).
- enfin dans un cas (obs. Pen. M. nous dûmes retirer prématurément le catheter.

Une artériographie de contrôle a été pratiquée systématiquement le jour de l'intervention ou le lendemain.

Nous n'avons pas pratiqué, et nous le regrettons, de marquage coloré.

Nous avons utilisé pour pousser les liquides un Jouvelet électrique
Mais on peut aussi utiliser le simple effet de la pesanteur à condition de placer le flacon à 3 mètres au-dessus de la malade (ce qui est parfois limité par la hauteur de plafond).

La technique que nous avons exposée nous a pleinement satisfait et nous n'avons pas eu recours à l'artifice décrit par DENOIX-CACHIN qui consiste à interposer entre l'artère et le cathéter, un tube de DACRON, ce qui permettrait une meilleure solidarisation et une manipulation plus facile, avec une diminution des risques de thrombose; nous n'en avons pas l'expérience.

Le retrait du tube fut toujours simple; la petite hémorragie en jet a simplement cédé à une compression de 10 minutes environ.

PHARMACOLOGIE

Les produits utilisés

Nous n'avons utilisé que la voie locale intra-artérielle, et par cette voie nous nous sommes bornés à employer que trois drogues carcinolytiques :

- 2 agents alkylants
  - Le cytlophosphamide (endoxan - asta)
  - Le triéthylène thio phosphoramide (Thio - TEPA)
- 1 agent anti-métabolique :
  - La 5-fluoro-uracile.

Si le mode d'action thérapeutique de ces produits est bien connu, il persiste bien des mystères quant à leur action intime au niveau des cellules cancéreuses.

Le but de ce travail n'est pas d'étudier cette action mais d'essayer de fixer des doses utiles de ces produits en perfusion intra-artérielle.

Le cyclo-phosphamide

Mode d'action

C'est une forme inactivée des groupements bêta- chlorethyl, forme de transport de ces éléments cytostatiques et cytotoxiques des moutardes azotées.

Le métabolisme intense des cellules cancéreuses provoque la sécrétion abondante de phosphamidases et de phosphatases; l'endoxan introduit dans l'organisme libère ses groupements actifs (Bêta-chlorethyl) en présence de ces enzymes.

Cette libération se produit dans le tissus cancéreux lui-même et il en résulte une action intense, concentrée, localisée épargnant les tissus sains (du moins théoriquement) ou la scission moléculaire ne se produit pas. Cette chimiothérapie est donc élective, la voie locale accroît encore cette électivité.

La toxicité générale du produit est l'une des plus faibles parmi les drogues du même ordre; la dose léthale 50 est de 160 mg/kg chez le rat (contre 50 mg/kg pour les moutardes azotées, et 9 mg/kg pour le thio-tepa). D'autre part son action leuco-toxique est 90 fois moindre à celle,de la moutarde azotée primitive.

La posologie classique du cyclophosphamide se fait en deux phases :

phase d'attaque : 4 à 600 mg par jour dans une perfusion de serum glucosé jusqu'à la dose de 6 à 8 mg en 6 à 8 semaines.

Phase d'entretient de 200 mg tous les 2 puis tous les 3 jours.

Le triéthylène thio-phosphoramide

Est aussi un agent alkylant, obtenu par la substitution d'un atome de soufre à un atome d'oxygène à la molécule de triéthylène phosphoramide.

Il se combine à une nucléo-protéine, empêchant la synthèse de désoxyribonucléoprotéine nécessaire à la mitose; c'est un antimitotique chromosomique.

Il est plus toxique que l'endoxan : la dose léthale chez le rat est de 8,4 mg/kg.

La posologie habituelle

est de 10 mg par jour, mais la toxicité médullaire du produit doit faire pratiquer le traitement en cures discontinues : cures de 8 à 10 jours séparées par 8 jours de repos.

Il faut savoir que la leuco-toxicité peut être retardée par rapport à l'arrêt thérapeutique.

La 5-fluoro-uracile

C'est un anti-métabolite

C'est une pyrimidine hallogénée qui résulte de la substitution d'un atome de Fluor en position 5 à un atome d'hydrogène dans une molécule d'uracile.

L'uracile intervient dans le métabolisme des cellules, dans la synthèse des acides nucléiques, dont les tissus à croissance rapide ont besoin pour assurer leur prolifération et leur régénération; l'uracile entre dans la constitution de l'acide ribo-nucléique.

La 5-fluoro uracile se substitue à l'uracile et se fixe électivement sur les tissus cancéreux (expérience au CI4 marqué), telle s'intègre dans les interactions cellulaires au même titre que l'uracile et perturbe celle-ci.

Ce produit est très efficace, son utilisation expérimentale et clinique par beaucoup d'auteurs montre son efficacité remarquable sur les tumeurs.

Mais il est très toxique en particulier pour le sang et les muqueuses digestives.

La marge de sécurité est très réduite et les causes de mort directement imputables à la thérapeutique vont de 6 % pour KENNEDY à 9 % pour ZUBROD.

La posologie a subi des évolutions

La dose totale entrainant des signes toxiques est de 10 à 15 g.

Les doses classiques furent de 15 mg/kg/j, jusqu'à concurrence d'une dose globale de 10 g, mais les accidents sont fréquents.

L'utilisation de la perfusion lente intra-veineuse mélangeant le produit a du sérum glucosé semble être moins toxique et plus efficace que l'injection directe.

BRULE et BEGON préconisent la dose de 500 mg à I g dans 500 cc de glucosé sans dépasser 250 mg par heure, dissouts dans 125 ml; ces auteurs abandonnent le

rythme de 6 jours de traitement suivi de 5 jours de repos pour perfuser de façon continue jusqu'à l'apparition de signes toxiques, arrêtant alors.

ANSFIELD pratique des intra-veineuses directes du produit à raison de 12 mg/kg/j pendant 4 à 5 jours, puis de 6 mg/kg/j pendant 11 jours. Une 2ème série est instituée après un repos de 30 jours. Il constate ainsi qu'avec une efficacité identique, les phénomènes toxiques sont amoindris.

KRANT obtient une réduction de la toxicité en perfusant 15 mg/kg/j dans 250 cc de sérum glucosé; la perfusion intra-veineuse devant passer en 2 heures, entre ces périodes, aucune thérapeutique anti-néoplasique n'est appliquée.

Pour les perfusions locales intra-artérielles la plupart des auteurs appliquent les mêmes règles posologiques.

D'autre part il est presque toujours nécessaire de répéter les cures thérapeutiques à intervalle variable, car très rapidement la récidive locale se fait jour; nous n'eûmes pas à résoudre ce problème car la chimiothérapie ne devait que nous permettre la possibilité de passage à l'acte chirurgical.

Pour nos malades, le traitement chimiothérapique associant les deux ou trois produits fut strictement intra-artériel, aucune thérapeutique générale ne fut associée.

Les règles de prescriptions ne peuvent être très rigides du fait que l'on reste un peu esclave du problème local, ceci surtout quant à la dose globale, car les problèmes locaux peuvent raccourcir contre notre volonté la durée du traitement :

- mauvaise tolérance du tube
- catheter bouché, arraché, etc...

La chimiothérapie fut intensive, mais non pas tant pour les doses globales que pour les doses quotidiennes;

L'observation TH... doit être séparée des autres car dans ce cas nous avons poussé le traitement jusqu'à l'apparition de signes toxiques même jusqu'à

leur limite, cette attitude nous a entraîné les déboires dont nous avons parlé, et par la suite nous avons réduit la durée des perfusions et diminué les doses globales ce qui nous valu de meilleurs résultats

Le mode d'administration

La perfusion intra-artérielle était continue chez toutes les malades (Il de glucosé par 24 heures) mais l'injection médicamenteuse était fractionnée :

- injection des produits dans un flacon de glucosé déjà commencé; leur passage se faisant en moyenne en 2 à 3 heures.

- Le reste du sérum glucosé, héparîné, était destiné à éviter que le catheter ne se bouche :

Les doses totales furent :

- Cou : Thio tepa : 200 mg 5 FU:5G	en 12 jours
- Pen : Thio tepa : 400 mg 5 FU:10 g	10
- Kli : Endoxan : 400 mg 5 FU : 7,5 g	15
- De S.M..: Endoxan : 3 g 5 FU : 4 g	5
- Fri : Thio tepa : 380 mg 5 FU : 8 g	15
- Thu : Endoxan : 5,2 g 5 FU : 22,5 g	28

Ces doses globales ne sont pas considérables si l'on admet habituellement les doses de l'ordre de 10 à 15 mg pour la 5 FU.

L'arrêt thérapeutique fut :

- soit fortuit (problèmes locaux)
- soit devant les signes toxiques
- soit volontaire : nous pensons que le catheter ne doit pas rester en place plus de 15 jours et que la dose globale de 5 FU ne doit pas dépasser 10 grammes.

Les doses quotidiennes

Injectées assez rapidement furent importantes, et en étudiant nos résultats locaux, nous pensons que ces pics d'imprégnations élevés (réalisant comme nous l'avons déjà dit des singles shoots à répétition) sont plus efficaces et moins dangereux que des traitements continus et très prolongés.

La moyenne de dose quotidienne fut :

20 à 22 mg/kg/j pour la 5 FU
20 à 30 mg / j pour le thiotepa
500 à 600 mg/j pour l'endoxan.

Ces doses sont élevées par rapport aux normes, mais nous pensons que leur utilisation en traitement peu prolongé permettent grâce à la réduction des doses globales une efficacité maximum et une réduction des accidents toxiques.

Il est cependant certain qu'un tel traitement ne doit en aucun cas prétendre à être curatif, mais il doit être suffisamment efficace pour permettre le passage à un stade thérapeutique plus actif.

Notre série est courte pour que l'on puisse en tirer une ligne de conduite, cependant nous pensons que le maximum d'efficacité et une certaine restriction des risques seraient dûs à l'association :

- d'une chimiothérapie multiple (2 ou 3 produits) locale
- la dose quotidienne élevée, injectée de façon fractionnée
- pendant une durée limitée de façon à réduire les doses globales.

- associée de façon systématique à la greffe antologue de moëlle osseuse en fin de traitement -(car les granulopénies à distance peuvent se voir).

La greffe autologue relègue au second plan les problèmes hématologiques, mais nous sommes peu armés contre les autres accidents toxiques et nous pensons qu'actuellement la seule possibilité de les minimiser réside justement dans cet ajustement des doses thérapeutiques.

Par ailleurs insistons une fois de plus sur le fait que cette chimiothérapie locale ne peut être considérée comme un traitement unique, mais qu'elle doit préparer le terrain d'une thérapeutique plus active, en particulier chirurgicale.

GREFFES AUTOLOGUES DE MOELLE OSSEUSE

La complication la plus importante de la chimiothérapie intensive que celle où se fasse par voie locale ou générale, est l'atteinte des cellules de la moëlle osseuse de la lignée leuco érythrocitaire.

Cette toxicité des produits est pratiquement constante, mais varie avec les sujets, les drogues utilisées et leur dose.

Chez les malades que nous avons traités, les doses furent particulièrement importantes, et administrées dans un temps relativement court, nous avions toujours à redouter une aplasie médullaire qui dépasserait nos possibilités thérapeutiques d'autant plus que cette aplasie peut apparaître après l'arrêt thérapeutique s'accroître et s'aggraver en dehors de toute injection toxique.

C'est la raison pour laquelle nous avons essayé de nous couvrir vis-à-vis de ces aplasies en les traitant avec le maximum de chances de succès une fois qu'elles seraient constituées.

C'est grâce au Dr MATHE et ses collaborateurs, les Dr AMIEL, CATTAN et SCHWARZENBERG que nous avons pu réaliser ce traitement.

Ils nous donnèrent l'idée des greffes autologues de moëlle osseuse et la réalisation de ces greffes fut réalisée par leurs soins.

L'utilisation de la moëlle de la malade prélevée avant tout traitement nous met dans les conditions idéales de greffe car le problème immunologique

ne se pose pas, alors que dans les cas de greffes allogéniques celui-ci se pose de façon aiguë.

- réaction immunologique de l'hote contre le greffon, nécessitant une irradiation totale de l'hote (800 rads).

- réaction du greffon contre l'hote suscitant un syndrome immunitaire dit syndrome secondaire (MATHE et coll.) avec manifestation cutanée et digestive et une grande sensibilité aux infections (virales surtout)

Ces greffes allogéniques furent réalisées sur des cas d'irradiation involontaire ou après irradiation intentionnelle dans les leucémies.

Nos malades ayant une moëlle saine avant le traitement, nous avons pu réaliser des greffes autologues

La technique de prélèvement fut toujours la même

Nous l'empruntons à M. MATHE et coll.

Le prélèvement fut effectué le jour de la pose du catheter, sous anesthésie générale.

- les ponctions sont effectuées essentiellement au niveau du sternum et des massifs iliaques postérieurs.

- le manubrium et tous les segments du sternum sont ponctionnés avec les trocards de 25 mm et d'un diamètre de 15/10è de mm.

- les massifs iliaques avec des trocards de 30 ou 35 11 d'un calibre de 18/10 de mm.

- à chaque ponction 5 à 10 cc sont aspirés dans des seringues non mouillables, en matière plastique, héparinées.

- le nombre de cellules nuclées au mm^3 varie suivant les ponctions de 20 à 40.000; pour chaque malade de 300 cc au total sont prélevés, contenant en moyenne 1.10^{10}.

La mise en place du cathéter et les éventuelles interventions annexes furent pratiquées immédiatement après. L'ensemble des opérations fut bien tolérés par les malades.

La moëlle prélevée doit être conservée

Pour ce faire, le contenu de chaque seringue est injecté dans le milieu conservateur, dans des flacons de 100 cc à parties égales de moëlle et de produit.

Ce produit peut être du glycérol ou du diméthyl-sulfoxyde.

MATHE utilise un composé à parties égales de milieu 199 de l'Institut Pasteur et d'une solution de diméthyl-sylfoxyde à 24 %.

L'ensemble doit être réfrigéré durant la conservation :

La descente thermique doit se faire progressivement de 4º6, à moins de 20º C, à raison de un degré par minutes environ ce qui peut être réalisé assez facilement si l'on travaille dans des conditions standard de flaconnage de quantités, etc'.. puis très rapidement de - 20ºC à - 70º C.

La première partie de la congellation nécessite un apport progressif de frigories grâce à un cryostat; la seconde peut se faire dans un mélange alcool-neige carbonique à - 70º C.

La conservation se fait dans des coffres isothermiques au contact de neige carbonique à - 78º C.

De telles possibilités de conservation dépassait nettement nos nécessités nous laissant une marge de sécurité considérable, la moëlle n'eut pas besoin d'être conservée dans des délais dépassant environ 1 mois.

La réinjection

Elle fut pratiquée lorsque l'aplasie était importante, pour notre première observation (Th...) nous attendîmes un taux de globules blancs très bas (600) Dans les autres observations la greffe fut pratiquée sans que l'aplasie fut menaçante de façon presque systématique, huit à quinze jours après l'arrêt thérapeutique.

Dans deux cas la moëlle ne fut pas réinjectée, la numération n'ayant pratiquement pas été modifiée par le traitement.

Cette réinjection est de réalisation très simple :

- la décongellation s'effectue rapidement, en plongeant le flacon dans un bain marie à 37º C.

- l'injection se fait sans préparation ou, élimination préalable du ptoduit conservateur, pour éviter de lyser les éléments cellulaires

- cette injection est faite directement par voie veineuse, en deux ou trois fois à deux jours d'intervalle.

- les seuls phénonènes d'intolérance signalés sont à type de vasodilatation; ceci ne se produisit pas chez nos malades; le seul élément que nous puissions noter est une coloration brune des urines par le produit conservateur; cette injection de moëlle nous est apparue sans danger aucun.

Résultats des greffes autologues

Nous avons suivi le retentissement hématopoiétique du traitement chimiothérapique sur des numérations formules sanguines de routine, Ces NF étaient quotidiennes.

Presque toutes nos malades,présentèrent uhe leucopénie, à des degrés divers

- très importantes en cas de traitement très agressif (Th) ou chez une malade infectée et fatiguée : de l'ordre de 600 GB.

- modérée aillcurs, de l'ordre de 2000 GB

- manquant totalement dans une observation (Fri) 1

La numération des globules rouges ne présenta pas de modifications sensibles au cours des traitements, mais de nombreuses transfusions de sang total et de culots globulaires furent pratiquées.

La greffe de moëlle entraîna des résultatsvremarquables, d'autant plus que la leucopénie était plus importante :

- dans les leucopénies importantes a 600 GB, la remontée fut rapidement progressive, gagnant 800 à 1000 par jours pour se stabiliser aux environs de 7000 ou 8000 avec une latence de 2 à 3 jours.

- dans les leucopénies plus modérées, les résultats de la greffe furent moins sensibles; faisant gagner à la numération 2 à 3000 unités et se stabilisant à un chiffre faible de l'ordre de 4500 GB.

Nous pouvons constater que ces malades revus ultérieurement conservaient une numération des globules blancs à la limite inférieure de la normale.

Dans tous les cas le résultat s'est maintenu et chez aucune de nos malades nous ne constatâmes de récidives de la leucopénie une fois le taux de blancs stabilisé après la greffe.

De plus nous devions constater que la nouvelle lignée blanche répondait normalement à l'infection par une hyperleucocytose à polynucléaires et qu'un stress opératoire -(obs Th) entraînait de même une augmentation du taux des globules blancs.

Ainsi la greffe autologue avait entrainé une restauration ad integrum de la lignée leuco-érythrocytaire.

Dans un cas (obs Pen) la greffe n'eut pas d'efficacité.

Huit jours après le début du traitement le chiffre de GB était de 400, la greffe pratiquée à ce stade, mais le laps de temps (2 à 3 j) nécessaire à sa prise fut trop long devant le retentissement général de cette aplasie médullaire La malade présenta une hypothermie qui l'emporta en 3 jours, sans que le chiffre des GB ne dépasse 600.

En dehors de ce cas un peu particulier qui constituait un fort mauvais risque les résultats de ces greffes autologues nous donnèrent pleine satisfaction.

Au total ce procédé nous a permis de ne pas tenir compte du danger hématologique de la chimiothérapie et d'utiliser des doses élevées efficaces et dangereuses, mais comme nous l'avons vu le retentissement médullaire n'est pas le seul,

et si nous avons pu le traiter, il faudrait pouvoir traiter les autres complications de la chimiothérapie, ou du moins ajuster les doses pour les éviter (surtout les complications digestives)

Donc bien que les greffes autologues nous permettraient d'utiliser des doses infra-léthales, théoriquement, il faut se limiter dans les doses globales, en cherchant à ne pas dépasser les doses efficaces.

En corollaire il faut reconnaître que les greffes autologues trouvent leurs meilleures indications en cancérologie, comme le souligne MATHE :

"La meilleure indication des greffes de moëlle autologues se trouve peut être dans le traitement des cancers localisés, pour lesquels l'exérèse chirurgicale est soit impossible, soit délabrante, soit contre-indiquée, ou la radiothérapie n'apporte que des résultats nuls ou médiocres, mais dont la localisation se prête à une perfusion à très forte dose par l'artère afférente à la tumeur, de produits antimitotiques". (PM T 74 nº 21 p. 1063).

Nous avons utilisé les greffes autologues pour d'autres malades présentant des cancers divers traités par chimiothérapie intra-artérielle à dose intensive; les résultats sur la lignée leuco-érythrocytaire furent remarquablement constants, ce qui permet de fonder les plus grands espoirs vis à vis de cette méthode.

R E S U L T A T S

Nous n'attendions pas de résultats complets du traitement par perfusions intra-artérielle de carcinolytiques des cancers du sein dépassant manifestement les possibilités de traitement classique : nous ne pensions pas non plus que ce traitement pourrait se suffire à lui-même. Notre but a été, grâce à la chimiothérapie, d'améliorer suffisamment ces cancers pour les rendre opérables dans des conditions techniques convenables et pour que l'intervention ne soit pas seulement palliative mais qu'elle ait certaines chances de curativité; ce but n'est encore pas atteint, mais, si les interventions que nous avons pratiquées ne peuvent pas prétendre être complètes du moins sont-elles supérieures à des interventions purement palliatives de simples réductions tumorales, ces interventions, encore peu nombreuses, n'auraient pas été concevables avant le traitement chimiothérapique local.

Ce traitement nous a toujours donné un résultat, variable, certes, mais dans tous nos cas nous avons constaté une modification de la tumeur et une action ganglionnaire.

Les résultats peuvent se juger vis à vis :

- de la tumeur elle-même
- des ganglions
- des métastases
- des phénomènes péri-tumoraux inflammatoires
- des phénomènes généraux

Résultats sur la tumeur

Ils furent variables mais constants.

Leur première caractéristique est la précocité de leur apparition :

Dans toutes nos observations, les premiers signes de modification locale se firent jour dès le lendemain, de la mise en place du tube :

- manifestations cutanées
  - placard pigmentaire bien limité qui nous rassurait sur la bonne place du cathéter et sur la valeur de l'irrigation locale
  - disparition des éventuels nodules de perméation :
    - diminuant de volume dès les premiers jours s'aplatissant pour disparaître en une huitaine de jours.
- les modifications tumorales précoces aussi suivaient les manifestations cutanées.

Ces modifications tumorales furent de trois types essentiellement

La fonte quasi totale de la tumeur ne fut constatée qu'une fois (obs Th) Dans cette observation malheureuse le traitement avait été particulièrement agressif, et très rapidement, après, les phénomènes cutanés et la disparition complète de nodules de perméation et d'excoriation, nous constations un affaissement du sein avec réapparition de rides.

La palpation constate une diminution de volume et une mobilisation de la tumeur sur la peau et les plans profonds; en une quinzaine de jours on ne retrouve plus trace de tuméfaction dans ce sein, qui hors les modifications engendrées par les drogues (placard pigmentaire) est en tout points comparable au sein opposé : souple et affaissé.

Au cours de l'évolution, et malgré l'issue fatale, on n'assista pas à une reprise du processus néoplasique.

Cliniquement, nous pensions à une disparition totale du cancer mais l'autopsie nous montra, au milieu de tissus scléreux, des ilots manifestement néoplasiques.

Cependant si l'évolution nous l'avait permis il n'est pas exclu de penser qu'une intervention large aurait été possible, et que l'exérèse aurait été satisfaisante.

La nécrose massive avec élimination en masse

Ce type de manifestation se voit particulièrement dans les observations de St. M. et Fri.

Dans ce cas après les manifestations cutanées sus-décrites et même de façon contemporaine à un très rapide ramollissement de la tumeur; ce ramollissement est différent de la fonte ou de la simple mobilisation, car il s'accompagne d'une fluctuation nette, avec liquéfaction évoluant vers la fistulisation, par l'intermédiaire d'une ulcération qui se constitue en une dizaine de jours.

Il s'élimine par cette fistule des débris nécrotiques et suppurés qui nous ont donnés l'impressionvd'une véritable élimination en masse de la tumeur, une sorte de phénomène de rejet.

Les examens anatomo-pathologiques devaient révéler que les plages tumorales étaient bien le siège d'une nécrose aseptique massive.

La mobilisation et l'assouplissement de la tumeur

Ce fut le résultat minimum que nous avons obtenu, et dans des cas de tumeur très développées et particulièrement fixées. Le traitement n'avait pas été très prolongé et nous pensons qu'il s'agit d'une forme de passage avant la fonte totale, qui nécessite une perfusion longtemps poursuivie et des doses considérables efficaces mais redoutables (obs Th).

Dans ces cas intermédiaires, nous obtenons rapidement un affaissement du sein qui se mobilise sur les plans profonds et la peau.

a La tumeur semble se limiter, perdre ses adhérences mais ne ramollit que très peu et n'évolue pas vers la nécrose.

L'anatomo-pathologie des pièces de mastectomie révèle la persistance du processus néoplasique, pratiquement inchangée, mais de volume limité.

Ces cas furent ceux de meilleure évolution et nous pensons que les doses thérapeutiques doivent être ajustées de façon à permettre cette mobilisation qui autorise raisonablement l'intervention, sans espérer par la seule thérapeutique carcinolytique une disparition totale de la tumeur, illusoire et source de déboires considérables sur le plan général.

Tels furent nos résultats sur le cancer lui-même et la lecture des nombreuses publications nous montrant que ceux-ci sont superposables aux résultats de la plupart des auteurs.

Les différents types de résultats ne semblent pas influencés par le type histologique du cancer, notre série est trop brève pour que l'on puisse en juger, mais les publications à ce propos ne font pas état de résultat particulier pour tel type histologique particulier.

Parmi nos observations il semble que les cancers indifférentiés évolueraient plus volontiers vers la nécrose que les cancers différentiés qui gardent leur structure, mais nos cas ne sont pas assez nombreux pour que l'on puisse accepter cette impression comme une règle.

Quant au pronostic suivant le type histologique il ne se pose plus à ce stade de cancer effroyablement évolué; le seul élément que nous puissions retenir est le fait que quelle que soit la structure du néoplasme, le traitement a entrainé des modifications locales, dans le sens d'une amélioration de façon, incontestable et constante.

Résultats sur les ganglions

Au niveau des métastases ganglionnaires régionales le traitement a entrainé des résultats parallèles à l'évolution de la tumeur mais moins important, moins rapide et moins complet;

Cliniquement, les modifications des placards ganglionnaires satellites des tumeurs sont apparues en retard sur les modifications tumorales, et en moyenne le sein en était déjà un stade d'amélioration presque maximun que les ganglions commencaient à peine à se transformer.

Nous notions d'abord une mobilisation du placard, puis une dissociation de ses différents éléments, les ganglions se séparant les uns des autres.

Ce n'est qu'ensuite qu'ils suivirent les modifications de la tumeur :

- en cas de nécrose, ils se ramollissent jusqu'à fluctuer
- en cas de simple mobilisation, ils s'assouplissent, diminuent de volume; certains ne sont plus palpables d'un examen à l'autre.

Mais ils n'ont jamais complètement disparu, même dans notre cas de fonte totale (du moins clinique) il persista quelques ganglions axillaires parfaitement identifiables.

Histologiquement ils furent toujours retrouvés dans les pièces de mastectomie conservant leurs caractères initiaux, nettement moins influencés que la tumeur par le traitement, cependant en cas de nécrose du sein on retrouve une nécrose asceptique massive au niveau des ganglions.

Quoiqu'il en soit et bien que les résultats ganglionnaires soient moins nets que sur la tumeur, c'est grâce au traitement carcinolytique que le clivage opératoire fut possible et que nous avons pu pratiquer des interventions complètes avec durage, supérieures à des interventions purement palliatives.

Les résultats sur les réactions inflammatoires

Ce furent les plus spectaculaires car ils furent complets.

Toutes nos malades présentaient en participation inflammatoire péritumorale en général très importante (en particulier dans notre observation Pen... où les phénomènes inflammatoires dominaient le tableau clinique).

Ces phénomènes se manifestaient au niveau de la peau qui était toujours rouge et chaude, douloureyse au moindre contact.

Le mamelon était rouge.

Dans le cas Pen... tout le bras est le siège d'une lymphangite intense avec oedème, la masse axillaire manifestement tumorale est cependant considérablement oedématiée, rouge recouverte d'une peau suintante; ces phénomènes ne sont que très peu influencés par un traitement antibiotique et désinfiltrant, en particulier l'oedème qui persiste.

La perfusion fut remarquablement efficace, et ces signes s'amandèrent, en même temps qu'apparaissaient les lésions cutanées dont nous avons déjà parlé.

Très vite et dans tous les cas, la région s'assécha, toute manifestation oedémateuse et inflammatoire disparut.

Même dans les cas de fistulisation, si les bords de l'ulcération étaient rouge et suintants, et si l'élimination nécrotique était manifestement surinfectée le reste de la région était sec et froid.

Cette action anti-inflammatoire, constatée dans beaucoup de publications contribue certainement à la diminution du volume de la tumeur et à sa mobilisation ainsi que l'action ganglionnaire, ce n'est cependant pas tout, et nous avons pu distinguer quant aux résultats la part de l'action anti-inflammatoire et la part de la destruction des cellules néoplasiques.

Cette action des drogues a beaucoup soulagé les malades et nous a certainement facilité les indications opératoires.

Sur les métastases

L'action sur les métastases fut nulle.

Une métastase vertébrale, une métastase cérébrale, ne furent absolument pas modifiées par le traitement.

Dansl'observation TH... l'autopsie découvrait une tumeur maligne rénale et une tumeur carcinoïde appendiculaire qui ne subirent pas les effets d'un traitement pourtant intensif.

Cet élément est un argument pour affirmer la valeur de l'imprégnation locale et la faiblesse des fuites par cette méthode de perfusions locales.

Sur l'état général

Il s'agit ici des complications engendrées par le traitement car nous n'avons pas constaté d'amélioration de l'état général comme beaucoup d'auteurs.

Certaines malades ont remarquablement supporté lathérapeutique mais leur état général, bon avant traitement, n'a pas été amélioré par celui-ci; d'autres ont subi des altérations plus ou moins importantes de leur état général altérations que nous considérons comme des complications directement liées à l'effet des drogues.

C O M P L I C A T I O N S

Les traitements carcinolytiques ne sont pas anodins, et l'utilisation de doses efficaces sur le cancer s'accompagnent malheureusement d'un retentissement toxique grave sur les cellules saines de l'organisme.

La voie locale, intra-artérielle, tout en permettant une plus forte concentration des produits au niveau de la région à traiter, diminue l'imprégnation générale et les fuites dans l'aconomie, cependant les complications toxiques persistent (d'autant plus que les doses sont plus importantes et que la perfusion est plus prolongée) mais elles sont moindres.

Nous pouvons faire état de deux types de complications.

Des complications locales en rapport le plus souvent avec le catheter.

Des complications générales, plus graves en rapport avec la toxicité des produits.

Les complications locales

Nous n'avons pratiquement pas rencontré d'accidents locaux dus à la présence du catheter.

- L'infection au niveau de la voie d'abord ou de l'orifice d'entrée du tube fut rare et dans les cas où elle apparut elle fut minime se résumant à une très légère suppuration superficielle, cédant rapidement à l'ablation d'un fil ou deux, ou plus simplement à l'application de pansements alcoolisés. Cette

infection locale est pous nous banale et ne doit pas être mise sur le compte de la thérapeutique.

Par contre nous n'avons jamais constaté d'infection importante avec désunion complète de la cicatrice et large nécrose des berges de la plaie. Nous pensons que cet état de choses mentionné par certains peut être dû à une perfusion sous-cutanée; le catheter étant sorti de l'artère.

- L'hémorragie ne fut jamais constatée, ni au cours du traitement, ni à l'ablation du tube. Cette dernière s'accompagne parfois (mais pas toujours) d'une petite hémorragie en jet qui cède à une compression de quelques minutes.

Les problèmes locaux en rapport avec le catheter furent de deux sortes

- La chute du tube,

qui mettait fin prématurément au traitement due en général à un mouvement de la malade ou à une mauvaise coopération de sa part.fParfois à un manque de surveillance, mais même dans ces cas nous n'eûmes pas à déplorer d'hémorragie grave.

- L'obturation survint malgré les précautions prises dans plusieurs cas; le débouchage par mobilisation du catheter, catheterisme à l'intérieur ou injection par le tube de sérum héparine permirent la reperméabilisation. Cependant une fois l'obturation dut faire arrêter la perfusion.

Les complications locales en rapport avec la toxicité de la drogue

Le placard pigmentaire, ne fut pas considéré comme une complication. Il n'était pas gênant et doit représenter d'après BREHANT et coll. une réaction locale à la photo-sensibilisation du produit, en particulier la 5FU.

La douleur locale

Dans le territoire irrigué, et autour de l'abouchement du catheter. Elle ne fut jamais très vive ni constante, elle est peut être plus le fait de la présence du tube que des drogues. Dans un cas (Obs. KLI) cette douleur irradia au niveau du membre supérieur et des doigts, elle céda au retrait du catheter (qui ne fut pas

prématuré) mais incomplètement. La mastectomie devait chez cette malade retirer une masse ganglionnaire axillaire importante qui comprimait le paquet vasculo-nerveux. Les douleurs cessèrent après l'intervention.

Les lésions cutanées

Elles furent à peu près constantes, variables d'une malade à l'autre.

Il s'est agi des lésions comparables, rouges et suintantes, strictement limitées au territoire cutané pigmentaire, plus ou moins nombreuses, mais séparées par des intervalles de peau saine. Ces lésions n'ont jamais évolué vers la suppuration. Elles étaient douloureuses à types de brulures spontanément. Leur cicatrisation progressive fut accélérée par des pansements gras, qui calmaient les douleurs de surcroît.

Dans certains cas, ces excoriations manquèrent, mais une érythème plus ou moins douloureuse les remplaçait, qui ne cédait qu'après l'arrêt thérapeutique.

Les complications générales

Elles sont plus graves et directement liées à la toxicité de la drogue.
Elles peuvent frapper tous les appareils.

L'atteinte des phanères

se résume à l'alopécie, qui bien que sans gravité propre retentit de façon dramatique sur le psychisme des malades.

Cette alopécie est précoce après le début du traitement, rapidement progressive elle est globale et massive.

Elle est loin d'être constante et après l'arrêt thérapeutique une repousse se fait jour, celle-ci est constante, lente et progressive mais complète.

BREHANS propose pour éviter cette alopécie, de pratiquer une ligature bilatérale de l'artère occipitale. Ceci aurait un autre avantage : éviter la fuite de produit par cette voie.

Les complications neurologiques

L'irrigation complète de la carotide interne par fausse route de veine liquidienne ne se voit que dans les perfusions visant les tumeurs de la tête, et du cou, utilisant par exemple l'artère thyroïdienne supérieure. Cette perfusion encéphalique des produits carcinolytiques a entrainé dans quelques observations publiées des hémiplégies, des crises convulsives et même des morts subites.

Il semble impossible qu'une perfusion installée dans la mammaire interne, ou dans la sous-clavière, même en cas de mobilisation involontaire du tube puisse entraîner une irrigation carotidienne.

Nous redoutions particulièrement l'artère vertébrale qui pouvait être confondue avec les branches que nous devions cathétériser, et lorsque nous eumes à déplorer des accidents neurologiques, l'hypothèse d'une malfaçon technique fut la première envisagée, cependant vite infirmée. Nous n'eumes pas d'accidents neurologiques en rapport avec une irigation encéphalique.

Les deux accidents neurologiques de notre courte série sont en rapport avec le cathéter et son installation.

Obs TH...

A l'occasion du débouchage du tube, la malade présenta une crise convulsive généralisée, sans signes nets de localisation.

Il ne pouvait s'agir que d'un accident en rapport avec l'injection de sérum hépariné dans le tube : soit une embolie artérielle à partir d'un thrombus de la sous-clavière, soit une embolie artérielle gazeuse due à la pulsion de l'air resté dans le cathéter.

Cette dernière hypothèse semble la plus vraisemblable car la crise céda immédiatement à la position de Trendelenburg.

Ce genre de manifestation se répéta à l'occasion d'autres débouchages, mais ne laissa pas de séquelles.

Ces embolies gazeuses sont signalées dans la littérature, certaines peuvent être graves, voire mortelles (2 cas de GUERIN et coll).

Les embolies artérielles cuoriques semblent plus rares (nous n'en eunes pas) et plus graves, laissant des séquelles hémiplégiques ou mortelles.

Obs COU...

Ici l'accident neurologique fut brutal sous la forme d'une mort subite où nous pouvons discuter entre une embolie cuorique ou une poussée hémorragique ou oedémateuse au niveau de la métastase cérébrale que présentait la malade.

Nous ne pouvons répondre avec certitude, l'autopsie ayant été refusée.

Les accidents digestifs

Ce furent pour nous les plus graves.

Les troubles digestifs mineurs furent constants, même dans les traitements les mieux supportés.

L'anorexie globale est très marquée dans certains cas, minime dans d'autres, fut toujours présente dès le début du traitement, son retentissement fut de même plus ou moins important, entraînant un amaigrissement allant jusqu'à la cachexie dans les cas malheureux. Nous n'avons jamais constaté, comme d'autres, de reprises de poids sous l'influence du traitement. Dans l'observation TH... l'anorexie était très importante, mais la malade reprit appetit entre la fin du traitement et l'éclosion de ses véritables complications digestives comme si un temps de latence avait été nécessaire à leur apparition.

La diarrhée fut moins constante que l'anorexie, elle est en rapport avec les altérations de la muqueuse digestive intestinale, profuse dans les formes graves, elle manque totalement dans les formes bien tolérées.

Son importance doit faire redourer les pires complications digestives.

Les altérations de la muqueuse digestive.

La muqueuse buccale, accessible à l'examen direct permettrait théoriquement de juger de l'état de la muqueuse intestinale.

Cependant les altérations bucçales, à type de stomatites sont moins fréquentes en cas de perfusion pour cancer du sein que pour les perfusions des cancers de la tête et du cou, les lésions de la muqueuse buccale que nous avons observées se sont résumées en :

- des brûlures avec intolérance aux aliments chauds, épicés ou salés
- un oedème gingival discret qui interdit temporairement l'utilisation des appareils dentaires.
- une sècheresse de la bouche.

Mais nous n'observâmes pas de stomatites nécrotiques ou suppurées.

Les complications intestinales se sont pratiquement retrouvées au complet dans notre observation TH..., leur aboutissant fut une fistule du grêle qui devait emporter la malade.

La diarrhée, l'anorexie intense, l'amaigrissement confinant à la cachexie apparurent dès la fin du traitement et se poursuivirent après l'arrêt; ces troubles progressivement croissants aboutirent à la constitution brutale d'une pseudo-occlusion du grêle, ne cédant pas à l'aspiration et confirmée par un cliché d'abdomen sans préparation montrant des niveaux liquides. L'intervention faire la main forcée ne devait pratiquer aucun gestes aggressifs sur le grêle, et surtout ne devait pas entraîner d'amélioration. Il nous semble qu'elle a accéléré sinon favorisé la constitution de la fistule du grêle qui devait se faire jour quelques temps après au niveau de la cicatrice.

Cette fistule résiste à l'instillation locale d'acide lactique et au traitement diététique suivant la méthode de TREMOLIERE et emporte rapidement la malade.

Si les publications diverses font état de troubles digestifs à types de diarrhées, anorexie, nausées et vomissements, nous n'avons pas retrouvé d'allusions à de véritables fistules du grêle; or cette complication gravissime que nous avons eu à déplorer ne peut nous semble-t-il, qu'être attribuable à la toxicité du produit vis à vis de la muqueuse intestinale (et en particulier le 5 FU).

Ces complications digestives qui furent pour nous les plus graves nous laissèrent désarmés, et nous pensons que la solution est dans l'ajustement des doses. Si comme nous avons tenté de le montrer, le gage d'efficacité réside dans des pics d'imprégnation locale élevés, il n'est par contre peut être pas indispensable que la dose totale soit très élevée -(comme elle le fut dans cette observation). Il nous semble que ces excédents de drogues, inutiles carcinologiquement dès qu'est dépassé le pic efficace (comme le souligne BRENIER) soient responsables des accidents.

D'ailleurs, dans les cas où le traitement fut moins prolongé, les accidents furent moins fréquents : la dose quotidienne étant élevée, pics importants, réalisant une sorte de single shoot à répétition, et efficace, la dose totale relativement plus faible et le traitement fut bien toléré (Obs. FRI... De St Maur, KLI...)

Il faut donc ajuster les doses de telle sorte que la dose efficace soit obtenue mais non dépassée.

Les complications cardiaques et rénales

A type d'insuffisances, signalées par RICHARD et CACHIN, sont certainement à mettre sur le compte de la toxicité des produits; nous n'en eûmes pas à déplorer.

Les atteintes toxiques du foie (vérifiées autopsie TH...) n'entraînent pas de retentissements cliniques.

Le retentissement sur l'état général

Ets plus ou moins corollaire des autres complications, cependant nous avons presque toujours constaté, même en dehors des complications graves, une asthénie

importante, variable d'ailleurs d'une malade à l'autre et d'un jour à l'autre chez la même malade. Nous n'avons jamais constaté d'améliorations de l'état général sous l'influence du traitement, nous pouvons tout au plus remarquer que certaines malades ne furent absolument pas affectées par la perfusion.

Nous n'eûmes pas d'hypersténies graves.

Le retentissement hématologique

Alors que nous n'avions aucune action sur les complications que nous venons de décrire, nous pensions traiter l'aplasie médullaire grâce à la greffe autologue de moëlle osseuse prélevée avant tout traitement, conservée et réinjectée après.

Lors des premières observations, notre critère d'arrêt du traitement était la chute du chiffre des blancs à un niveau dangereux de 600 puis nous abandonâmes ce critère pour diminuer les doses globales.

La leucopénie sous l'influence du traitement n'est pas constante, mais elle est très fréquente et importante.

Cette leucopénie

- apparait avec un temps de latence sur la mise en oeuvre du traitement, ce temps est en moyenne de l'ordre de 10 jours.

- la chute est progressive
- elle se poursuit après l'arrêt thérapeutique
- elle peut être très importante (600 dans les obs TH..., PEN...)ou modérée; la leucopénie peut manquer totalement.
- elle peut n'apparaître qu'après l'arrêt thérapeutique.

Le retentissement de ces leucopénies

Nous eûmes à déplorer une septicémie rapidement mortelle, dans l'observation PEN... chez une malade âgée et infectée avant le traitement.

C'est le seul accident septicémique que nous avons à rapporter. Par ailleurs ces leucopénies furent bien tolérées.

Ces aplasies médullaires sont dues à la toxicité des drogues.

Les greffes autologues de moëlle osseuse nous ont donné de bons résultats sur lesquels nous reviendrons.

En conclusion, bien que moins importante qu'en cas de chimiothérapie générale, ces complications n'en grèvent pas moins les résultats de beaucoup d'échecs.

Si nous n'avons pu agir sur les aplasies médullaires, nous sommes demeurés sans arme vis-à-vis des autres complications.

Nous pensons que les accidents en rapport avec la toxicité des produits peuvent être minimisés par une réduction des doses globales tout en conservant une efficacité locale par la conservation de pics d'imprégnation élevés.

C O N C L U S I O N S

Nos quelques observations ainsi que celles retrouvées dans la littérature, nous obligent à une conclusion pessimiste, sur les résultats de cette chimiothérapie carcinolytique intra-artérielle.

En effet, un résultat local est obtenu dans tous les cas; ce résultat est variable, mais certain, entrainant une diminution du volume de la tumeur, une nécrose ou une mobilisation non négligeable.

Cependant ceci s'accompagne :

- de complications générales
- d'une altération marquée de l'état général
- d'un retentissement hématologique que nous avons combattu grace aux greffes autologues de moëlle osseuse.

Par ailleurs ce traitement, même s'il est suivi (dans les meilleurs cas) d'un complément chirurgical, ne met pas les malades à l'abri :

- des récidives locales
- des métastases à distances sur lesquels il n'a aucune action.

Certes la durée de survie est un peu accrue mais le plus souvent dans de mauvaises conditions pour la malade.

Nous pouvons penser que cette chimiothérapie intra-artérielle est un progrès sur la voie générale.

Que les doses doivent être importantes journellement et le traitement pratiqué de façon continue.

Mais que pour qu'un espoir réel se fasse jour il faut :

- ajuster de nouveaux produits mieux adaptés et moins toxiques
- peut être poursuivre la chimiothérapie par un traitement de fond pratiqué par voie générale.

La greffe autologue semble efficace et son association au traitement permet d'accroître les doses tout en protégeant la lignée leuco érythrocytaire.

Cette association thérapeutique a donc certainement une valeur mais il reste encore à trouver le produit carcinolytique adapté.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur REDON

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu, et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

ANSFIELD F.J.
Un schéma posologique du 5 fluoro uracile permettant de réduire la toxicité
J.A.M.A. I964, 190, 686

ANSFIELD F.J., SCHROEDER J.M., CURETTI A.R.
5 années d'expérience de la 5 fluoro uracile
J.A.M.A. I962 I8I 295

APPAIX A., DEVIN R., PECH A., BORROT Y., IBERTO MAZALLI A.
Techniques de perfusions régionales en O.R.L.
Marseille Chirurgicale I965, 17, 122

AUSTERN W.G., RACKER J.W.
Les fuites dans la circulation générale lors des perfusions régionales
Can. Chem. Rep. I960, 10, 6I

BATEMAN J.C., KLOPP C.T., CRAMER J.K.
Les effets hématologiques des chimiothérapies régionales des moutardes azotées.
Blood I95I, 6, 2I

BATEMAN J.C., WINSHIP T.
Traitement du cancer du sein par le TEPA et l'oxapenthamethylène
Proc. Am. Ass. Canc. Res. I955 2, 2.

BATEMAN J.C.
Traitement palliatif du cancer du sein avec les phosphoramides
J.A.M.A. I956, 62, 70I

BENSON J.W., KIEHN CL., HOLDEN W.D.
Chimiothérapie du cancer par perfusions artérielles
Arch. Surg. I963, 87, I25.

BIERMAN HR, BYRON RL., MILLER ER. SHINKIN MB.
Les effets de l'administration intra artérielle des moutardes azotées
Abstr. Am. J. Med. I950, 8, 535

BREHANT J. MONTAGNIER J., MEUNIER JP.
Le traitement des tumeurs de stade avancé de la tête et du cou par chimiothérapie intra-crânienne. Etude de 60 cas. Intérêt de la temporale superficielle comme voie d'introduction
Ann. Chir. I965, I9, II40

BREHANT J., MONTAGNIER J., MEUNIER JP.
La chimiothérapie par voie carotidienne dans le traitement des cancers de stade avancé de la tête et du cou. Etude de 100 cas
Bull. Ass. Nat. Med. I965, 149 82I.

BRENIER JC.
Note préliminaire sur l'association chirurgie et chimiothérapie en cancérologie
Mem. Acc. Chir. I965 9I, 645

BRULE G., THOMAS M.
La chimiothérapie locale des cancers
Rev. Franc. Et. Clin. Biol. I962, 9, 978

BRULE G.
Les différentes techniques de traitement intra-artériel en cancerologie
Maroc Médical I965 44 476

BRULE G., BEGON F.
Note sur une nouvelle méthode d'administration et de prescription de la 5FU
Rev. Franc. Et. Clin. Biol. I952, 10, 1098

BRULE G., SCHLUMBERGER J.
Remarques sur l'emploi de l'anéthoptérine dans le traitement des tumeurs solides
Presse Médicale I963, 7I, 2493

BURCHENAL HJ. BABCOCK GM.
Prévention de la toxicité des doses massives d'anéthoptérine par le citrovorum factor
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. I95I, 76, 382

BYRON RL., YONOMOTO RH., HALLANER WC., BIERMAN HR.
Mastectomie radicale et chimiothérapie artérielle régionale
Surgerie I96I, 49, 68I

CACHIN Y., RICHARD J
Possibilités actuelles de la chimiothérapie en cancérologie cervico faciale
Presse Med. I964, 72, 2447

CLARKSON B., LAWRENCE W.
Technique des perfusions et des infusions dans la chimiothérapie du cancer;
Med. Clin. Nor. Am. I96I, 45, 689

CALABRESI P.
Protection régionale en chimiothérapie anti-cancéreuse
perfusion de thimidine dans l'artère carotide externe de malades recevant de la 5 iodo 2' désoxy uridine par voie générale
J. Clin. Invest. I962, 4I, I484

COSTAKEL O.
La chimiothérapie du cancer à dose massive sous protection de perfusion de tissus hématopoïétiques autologues
Acta Union INT Contre Cancer I964, 20, 54 (8º intren. Canc. Congres Moscou 22-28 Juil I962).

CREECH O.Jr, KREMENTZ ET. RYAN RF. REEMSTA K., ELLIOT JC. WINBLAD JN.
Traitement chimiothérapique en perfusion dans le cancer
Cancer I959 I5 2069

CHEECH O. Jr. KREMENTZ ET. RYAN RF. WINBLAD JN.
Perfusions régionales en circulation extra-corporelle
Ann. Surg. I958, I48, 6I6

CREECH O. Jr. et coll
Essais de perfusions sous circulation extra-corporelle dans le traitement du cancer
Ann. Surg. I956 4I 977

CRESSY NL. SCHELL HW. Jr
Efficacité des perfusions prolongées de 5 FU dans le traitement du cancer
Am. J. Med. Sci. I965; 249, 52

DEVIN R.
A propos de la chimiothérapie sous circulation extra-corporelle des tumeurs cancéreuses de membres
Mem. Acc. Chi. I955 9I 437

DARGENT M.
Principes de l'utilisation pratique de la chimiothérapie intra artérielle
Bull Ass. Franc. Et. Can. I964 5I 3I9

DARGENT M., MAYER M., COLON J.
Possibilité des infusions et des injections intra artérielles dans la chimiothérapie du cancer
Gen. Hop. Paris I964, 40, 498

DARGENT M., MAYER M., COLON J.
Chimiothérapie intra artérielle associée au traitement radical classiques des tumeurs
Minerve Medica I965 56 2064

DAVIS W. LARIONOV LF.
Les progrès de la chimiothérapie anti-néoplasique
Bull. Organ. Mond. San. I964 30, 327

DENOIX P., LEMOINE RICHARD J., BRULE G.
Technique de perfusions artérielles continues dans le traitement de certains néoplasmes
Mem. Acc. Chi. I963 89 649

DENOIX P.A.
A propos de la chimiothérapie intra-artérielle
Mem. Acc. Chi. I965 9I 536

DELMON G.
Conduite du traitement dans la chimiothérapie oncolytique par le 5FU
Presse Médicale I964 72 I309

DUFF JK et coll.
Chimiothérapie du cancer : antimétabolie métabolite par le méthothrexate continu et le citrovorum factor intra musculaire. Méthode de traitement
Cancer I96I I4 744

ENGERSET BRENNHOOD STORNER
Infusion intra artérielle en cancérologie; une technique pour tester la distribution du produit
Lancet I962 I I382

ELLISON R.R.
Application clinique des pyrimidines fluorées
Med. Clin. Nor. Am. I96I 45 677

EPFELBAUM RETORI MABILLE
La chimiothérapie intra artérielle au centre des tumeurs de l'hopital Tenon
Bull. Ass. Franc. Et. Can. I964, 5I, 375

ESPINER HJ., WOWLES DJ. MILNES WALKER R.
Chimiothérapie du cancer par injection intra-artérielle
Lancet I962 L I77

GARAI O.
Perfusions régionales et infusions intra-artérielle dans le traitement des cancers
Symposium inter. di Chemotherapia Napoli I4 I7 Sept. I96I

GOLOMB F.M.
La sélection des drogues dans les perfusions carcinolytiques
Cancer Chemoth. Rep. I960 I0 53

GOLOMB FM., POSTEL AH., HALL AB., GUMPORT SL. COX KR. WRIGHT JC.
Chimiothérapie des cancers humains par perfusions régionales
Cancer I962 I5 828

GREENHOUSE AH., NEUBUERGER KT., BOWERMAN DL.
Altérations cérébrales après injections intra carotidienne de métho-threxate
Arch. of Neurol. I964, II 6I8

GUERIN P.
La chimiothérapie dans le traitement du cancer
L'omnipratition fran I965 8 559

GUERIN P., HEBERT H., HAVEY P., LEDUCQ J.
Chimiothérapie des cancers oar perfusions intra-artérielles prolongées
Bull. Ass. Franc. Et. Canc. I964, 55 337

HESLPER JT., DE MOSS EV.
Injections intra-artérielle de 5 FU pour cancer
Surgrie I964 56 340

HENSCHKE UK
Chimiothérapie régionale dans le cancer
Int. Abstr. Surg. I96I II2 5I3

HERTER FP., MARKOWITZ AM., FEIND CR.
La chimiothérapie cancéreuse par perfusion intra-artérielle d'antimétabolites
Am. J. of Sur. I963 I05 628

HORWITZ H.
Une technique d'infusion intra-artérielle continue
Brit. J. Radiol. I960 33 659

JOHNSON RO. KISKEN WS. CURETTI AR.
Rapports sur l'injection intra-artérielle de 5 FU chez 100 malades
S.G.O. I965 I20 530

JOHNSON RO. KISKEN WS. CURETTI AR.
La réponse des carcinomes à l'injection intra-artérielle de 5 FU
Can Chemoth. Rep. I962 nº 24 29

KLOPP CT.
Perfusions intra artérielles de moutardes azotées comme adjuvant à la radiothérapie
Am. J. of Roengenol I953 70 I005

KLOPP CT. GRANDAL T. BATEMAN J. NEILL B. WINSCHI PT.
Chimiothérapie fractionnée intra-artérielle dans le cancer
Ann Surg. I960 I32 8II

KLOPP CT. ALFORD JC. BATEMAN JC. BERRY GN. WINSCHIP T.
Chimiothérapie intra artérielle fractionnée avec le methyl bis amine hydrochloride
Ann. Surg. I960 I32 8II

KNOCK CT.
Perfusions des potentialisateurs radiothérapiques dans le traitement du cancer - SGO I96I II3 73'

KRANT MS.
Reduction de la toxicité du 5 FU
Can Chemoth. Rep. I96I I5 35

KREMENTS ET. CREECH O.Jr. RYAN RF. WINBLAD JN.
Traitement du cancer par perfusion régionale d'agent chimiothérapiques sous circulation extra-corporelle
Union Intern. Contra Cancrum Acta I960 I6 874

LEBRUN J., HENRY J.
Traitement des cancers dits incurables par injection intra artérielle d'ypérite combinée à la radiothérapie
Communication du 29 Oct. I960 à la Soc. Belge de Chirurgie Bruxelles

LEVISON VB.
Les moutardes à l'azote comme traitement palliatif des cancers dépassés
Brit. Med. J. I96I 4 II43

LACHAPELLE AP. LAGARDE C., HUGUES A. CHAUVERGNE J.
Notre expérience de la chimiothérapie par infusion continue de méthotrexate dans le système carotide externe (56 obs.)
Bull. Ass. Franc. Et. Can. I964 55 329

LAGARDE AP. HUGUES A., CHARVERGNE J., LACHAPELE AP.
Les infusions intra artérielles possibilités nouvelles en chimiothérapie du cancer
J. de Med. de Bordeaux et du Sud Ouest I965 I42 I445

LAGARDE AP., HUGUES A., CHAUVERGNE J. LACHAPELE AP.
Chimiothérapie anti-cancéreuse par infusion intra-artérielle prolongée
Presse Médicale I965 73 II87

LEMOINE G., BRULE G., BINET JP.
La chimiothérapie régionale dans le traitement du cancer
La Revue du Praticien I96I II 240I

MATHE G., BERNARD J., DE VRIES MJ., SCHWARZENBERG L.
Nouveaux essais de greffes de moelle osseuse homologue après irradiation totale chez des enfants atteints de leucémie aiguë en rémission.
Le problème du syndrome secondaire chez l'homme
Rev. Hemat. 1960 15 115

MATHE G., JAMET H., MENDIC B., SCHWARZENBERG L., DUPLAN JF., MAUPIN B., LATARGET R., LARRIEU MJ., KALIK D., DJAKIC Z.
Tranfusion et greffes de moelle osseuse homologue chez des humains irradiés à hautes doses accidentellement
Revue Franc. ET. Clin. et Biol. 1959 4 226

MATHE G., SCHWAZENBERG L. LARRIEU ML.
Transfusion et greffe de moelle osseuse chez l'homme; technique
Le sang 1959, 30, 784

MAYER M., COLON J.
La chimiothérapie intra artérielle
Cahier Med. Lyonnaise 1963 39 107

MILLER E.
Infusions intra-artérielles en chimiothérapie du cancer
Lugano 1964 (Pl A. PLATTNER Editor Pages 251-256)

MITFORD GB. TRUSSEL R.R.
Perfusion intra artérielle continue de méthotrexate associée à l'injection intra-musculaire intermittente de citrovorum factor dans le traitement d'un cancer du cou
Lancet 1961 I 971

MOORE GE. AUSMAN STIVER
La chimiothérapie des tumeurs solides
Am. J. Med. Sci. 1962 243 236

OETTGEN HF. DUFF JK. CLIFFORD P.
Les problèmes de la chimiothérapie continue par catheterisation artérielle
Arch. Surg. 1963 86 323

PACKMAN DA. LUDMAN H.
Difficultés pratiques de la chimiothérapie du cancer par perfusion intra-artérielle
Brit. J. Surg. 1965 52 577

PATEL JC
Chimiothérapie régionale au cours des mastectomies pour cancer
Presse Médicale 1961 69 2020

RAVINA A.
Traitement des tumeurs malignes par la 5 FU
Presse Médicale I963 7I 7I3

RAVINA A.
Nouvelle méthode d'administration de la 5 FU
Presse Médicale I963 7I 2443

REEMSTA K.
Complications des perfusions carcinolytiques
Can. Chem. Rep. I960 I0 76

REDON H.
Traitement du cancer du sein
Mem. Acc. Chir. I965 9I 702

RICHARD J., CACHIN Y.
Quelques remarques concernant la technique, les indications et les résultats de la chimiothérapie intra artérielle en cancérologie cervico faciale
Bull. Ass. Franc. Et. Can. I964 5I 369

ROGERS LS.
Chimiothérapie du cancer par perfusions intra artérielles continues. Expérience du groupe d'étude de chimiothérapie adjuvante du cancer.
Cancer I964 I7 I365

ROMIEU C., GARRY-BOBO J.
Essais actuels de la chimiothérapie régionale du cancer
Association à la radiothérapie
J. Radiol. I960, 4I, 857

ROMIEU C., PUJOL H., SOLASSOL C., GESTINY
Notre expérience de la chimiothérapie des tumeurs malignes par infusion intra-artérielle prolongée
Ann. Chir. I965 I9 II33

ROMIEU C., GARY-BOBO J., PUJOL H., ROLET
Notre expérience de la chimiothérapie locale
Bull Ass. Franc. Et. Cancer. I964 5I, 325

RYAN RF.
Dosage chimiothérapique des perfusions locales
Can Chemoth. Rep. I960 I0 47

RYAN RF.
Technique pour la détermination des doses carciholytiques en perfusions loco-régionales
Proc. An. Ass. Can. Res. I960 3 I47

RYAN RF.
Chimiothérapye fractionnée intra-artérielle pour affections malignes
An. Surg. I963 I05 640

SCHAEFER CE.
Perfusions régionales sous circulation extra corporelle une nouvelle technique de chimiothérapie anti cancéreuse
J. Kansas Med. Soc. I962 63 237

SCHWARZENBERG L. CATTANT A., SCHNEIDER JR., AMIEL JL. MATHE G.
Correction des désordres graves des leucocytes et des immunoglobulines La greffe de moëlle osseuse
Presse Médicale I966 74 I06I

SMETS W., LEBRUN J., HENRY J.
L'apport de la chirurgie à la chimiothérapie anti-cancéreuse, irrigations locales par perfusions artérielles associées à la radiothérapie ou par perfusion sous circulation extra corporelle
Bruxelles Médical I963 I2 33I

SMITH DF., KLOPP CT. ALFORD TC.
Techniques actuelles des perfusions chimiothérapiques régionales
Postgrad Med. I962 32 I35

STEHLIN JS. CLARK RL
Expériences de la chimiothérapie régionale, perfusions et infusions intra-artérielles
Arch Surg. I962 85 84

STEHLIN JS., CLARK RL. WHITE EC. SMITH JL. GRIFFIN AC. JESSE RH. HEALEY
Chimiothérapie locale pour cancer; expérience de II6 perfusions
Ann. Surg. I960 I5I 605

STOVNER J., BRENHOOD I., ENGESET A.
Traitement du cancer par perfusions intra artérielles de méthotrexate
Acta Chir. Scand. I965 (Supplément) 332 I2I

STICKLAND B.
La place de l'artériographie dans la localisation des tumeurs
Brit. J. Radiol. I96I 34 555

SULLIVAN RD., MILLER E., WATKINS E.
Les effets des perfusions continues intra veineuses et intra artérielles des pyrimidines fluorées
Proc. Am. Ass. Can. Res. I96I 3 365

SULLIVAN RD.
Chimiothérapie anti cancéreuse par perfusion artérielle continue
Surg. Clin. Nor AM. I962 42 365

SULLIVAN RD., MILLER E., SYKES MP.
Chimiothérapie anti cancéreuse associant les antimétabolites et leurs métabolites action du méthotrexate intra artériel continu et du citrovorum factor intermittent intra musculaire
Cancer I959 I2 I248

SULLIVAN RD. WATKINS E. Jr.
Action de la perfusion prolongée par voie intra veineuse et artérielle des composés chimiques anti cancéreux
Am. J. of Roent. I963 89, 590

SULLIVAN RD., JONES R. Jr. SCHNABEL TG., SHORRY JM.
Traitement du cancer chez l'homme par perfusion intra artérielle de moutardes à l'azote - Utilisation d'une technique simplifiée de cathetérisme
Cancer I963 6 I2I

SULLIVAN RD., YONG CW., MILLER E., CLASTEIN N., CLARKSON B., BURCHENAL H.
Les effets cliniques des perfusions continues de pyridines fluorées
Can Chemo. Rep. I960 8 77

TARR N., SENSENBRENNER L., FLETCHER R., GRIFFINO J.
Infusion intra artérielle de 5 FU. dans les affections malignes
Cancer Chemo. Rep. I96I I4 23

TA YEH H., SHU L. CHUN-WEN S. et coll.
Chimiothérapie intra-artérielle dans le cancer du sein et les sarcomes de la région axillaire
Zhong Waike Z. I965 I3 204

TSCHANTZ P.
Résumé comparatif de 2 techniques d'administration d'agents antibiotiques dans le traitement des tumeurs malignes
Med. Hyg. I964 656 803

TUCKER JI. Jr. TALLEY R.
Chimiothérapie prolongée pour cancer inopérable : une technique
Cancer I96I I4 493

VAN DE CASTEELE SOOTS G.
A propos des perfusions des tumeurs malignes par carcinolytiques sous circulation extra-corporelle
Mem. Acc. Chir. I962 88 322

WATKINS E. Jr. SULLIVAN RD.
Chimiothérapie des cancers par perfusion intra artérielle prolongée
SGO I964 II8 3

WESTBURY G.
Perfusion intra artérielle continue et intermitente dans la chimiothérapie du cancer
Proc. Roy. Soc. Med. I963 56 655

ADDITIF

RAVINA et PESTEL
Chimiothérapie et processus malin
Presse Médicale I966 74 5I

M. SCHNEIDER, JL. AMIEL, A. CATTAN, J.R. SCHLUMBERGER et A. FRAISLER
Chimiothérapie anti-cancéreuse intensive tranfusions de moëlle osseuse auto-logues. exemple de genes pathogènes
P.M. I966 74 5I

REDON H., DUPAS M., FASSANO J.J. SINGIER J.R. NATAF R.
Chimiothérapie intensive régionale de certains cancers sans précédents de transfusion de moelle osseuse autologue
P.M. I956 74 5I

ROY R., CAMILLE et C. CABROC
Traitement des sarcomes par chimiothérapie en perfusion extra-corporelle suivie de chirurgie
P.M. I966 74 5I

LEVIN R. et BRANDONE H.
La chimiothérapie sélective des cancers
P.M. I966 74 5I

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535: 18—93
535: 18—62

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

René NATAF

Né le 7 juillet 1939 à Sousse (Tunisie)

Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CHIMIOTHERAPIE CARCINOLYTIQUE INTENSIVE PAR VOIE INTRA ARTERIELLE ASSOCIEE AUX GREFFES AUTOLOGUES DE MOELLE OSSEUSE.

(A propos du cancer du sein localement dépassé)

Président : M. REDON, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS